

THESES

PRESENTEES

A LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR LE TITRE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS

(MENTION SCIENCES)

PAR

Philippe GIRARD

PREMIERE THESE

ORIENTATIONS DES REACTIONS ELECTROPHILES
SUR LES MONO-FLUOROBIPHENYLES

DEUXIEME THESE

FLUORATION DES COMPOSES ORGANIQUES

SOUTENUES LE 2 AVRIL 1971, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

Président

M. Ch. Prevost

Examineurs :

M. P. Maitte

M. J. J. Basselier

THESES

PRESENTEES

A LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR LE TITRE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS

(MENTION SCIENCES)

PAR

Philippe GIRARD

PREMIERE THESE

**ORIENTATIONS DES REACTIONS ELECTROPHILES
SUR LES MONO-FLUOROBIPHENYLES**

DEUXIEME THESE

FLUORATION DES COMPOSES ORGANIQUES

SOUTENUES LE 2 AVRIL 1971, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

Président

M. Ch. Prevost

Examineurs :

M. P. Maitte

M. J. J. Basselier

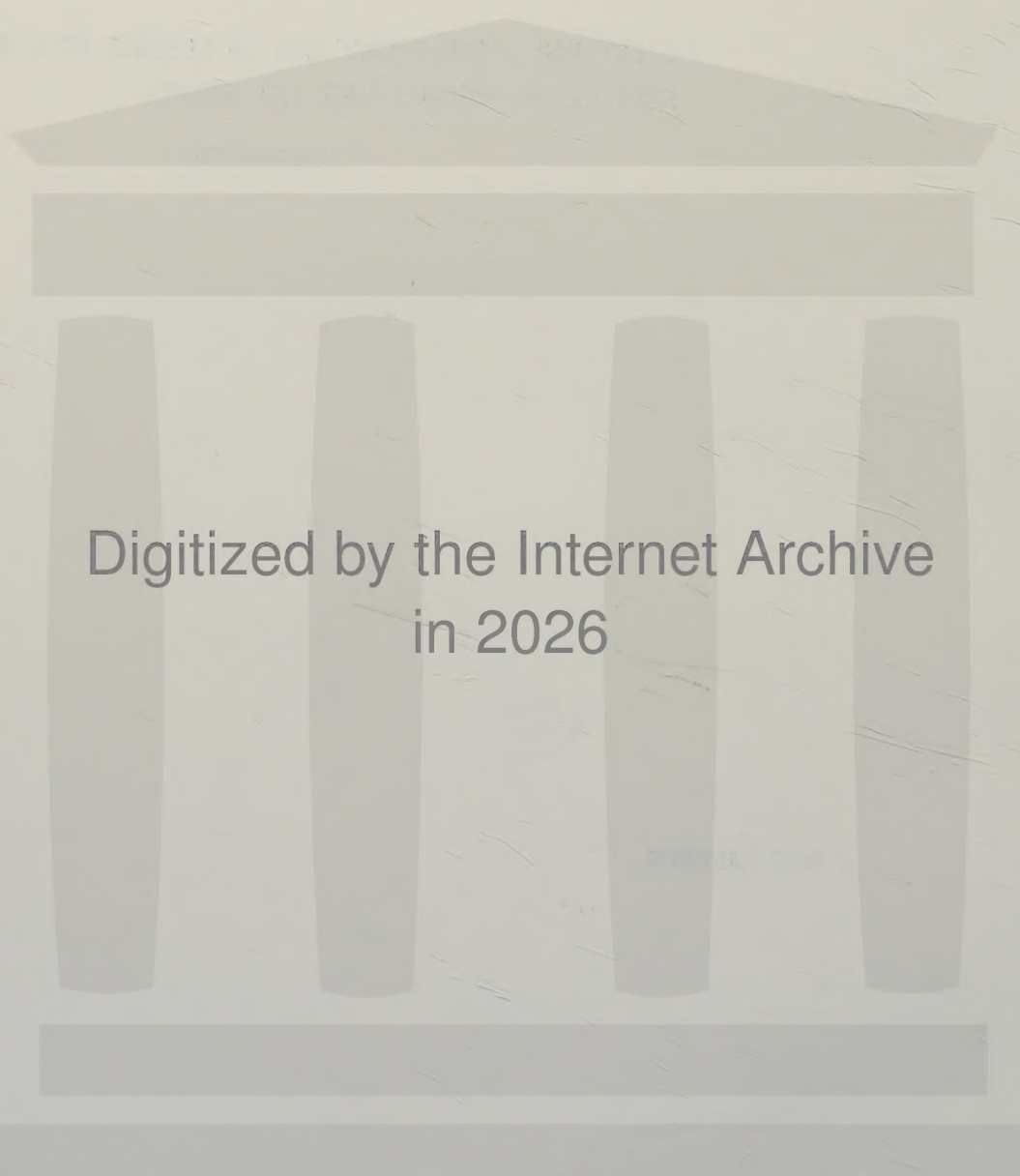
222.807



C'EST PAR L'EXPERIENCE QUE LA SCIENCE ET L'ART
FONT LEURS PROGRES CHEZ LES HOMMES

(ARISTOTE)

A MES PARENTS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556002_0035

Ce travail a été effectué sous la direction de Monsieur le Professeur Charles PREVOST qui m'a éclairé de ses conseils et s'est intéressé à mon travail. Je tiens à lui exprimer ma vive reconnaissance, qu'il trouve ici l'assurance de mon respect.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Monsieur le Professeur Pierre MAITTE qui a accepté de faire partie du jury de soutenance.

Qu'il veuille trouver ici un témoignage de ma reconnaissance pour sa profonde compréhension humaine des circonstances.

Je remercie tout particulièrement Monsieur le Professeur Jean-Jacques BASSELIER qui malgré de multiples occupations a bien voulu faire partie du jury. Je ne sais comment lui exprimer ma gratitude pour tout ce que j'ai appris dans son laboratoire, car non seulement j'ai découvert une manière de travailler correctement, mais encore j'ai pu grâce à sa bienveillance profiter de tous ses appareils physiques.

L'Institut National de la recherche Agronomique m'a fait bénéficier d'un poste d'agent technique qui m'a permis de mener à bien ce travail.

Que Monsieur J. BUSTARRET Directeur Général de l'I.N.R.A. et Monsieur P. MORNET Inspecteur Général de la recherche Agronomique soient assurés de mon attachement.

Je remercie Monsieur le Professeur André CHARTON, Directeur de l'école nationale Vétérinaire d'Alfort, qui m'a donné les moyens d'effectuer mes recherches dans le cadre de son Ecole.

Mes remerciements s'adressent également à Mademoiselle A. HERVY, Ingénieur de recherche à l'I.N.R.A. pour les précieux conseils qu'elle m'a fournis lors de la rédaction de ce travail.

Les spectres R.M.N. ont été effectués au laboratoire de Monsieur J.J. BASSELIER par Madame S. COMBRISON Ingénieur E.S.P.C.I..

Je tiens tout particulièrement à la remercier pour le sympathique mélange de son amabilité et de sa compétence.

Les spectres UV ont été effectués au laboratoire de Monsieur le Professeur P. MAITTE, par Monsieur Maxime AH-HOT un collègue de Laboratoire.

Je le remercie sans oublier tous mes camarades d'infortune qui n'ont pas eu la chance de réussir dans leurs travaux.

I N T R O D U C T I O N

Bien que découverte plus tardivement la chimie ali-phatique du fluor s'est développée plus rapidement que sa chimie aromatique. Ceci est dû a la difficulté qu'il y a d'introduire le fluor dans les molécules aromatiques.

MOISSAN isole le fluor par électrolyse et constate sa forte réactivité.

Son action directe sur les molécules organiques donne des dérivés polyfluorés difficilement isolables. Aussi ce mode d'action directe est délaissé par MOISSAN qui prépare des fluorures métalliques pour les faire agir sur les composés ali-phatiques halogénés. Un chimiste Belge Swarts découvre le trifluorure d'antimoine qui lui permet de préparer une série de composés organiques fluorés principalement en série ali-phatique, il en étudie le comportement physique et chimique.

En 1913 BART (1) isole le premier fluoborate diazoïque, mais c'est seulement en 1927 que BALZ et SCHIEMANN (2) le décompose pour obtenir le dérivé aromatique fluoré correspondant.

Un nombre considérable de dérivés fluorés aromatiques furent ainsi préparés par ces deux chimistes et leurs collaborateurs.

La substitution d'un atome d'halogène par le fluor à l'aide d'un fluorure métallique présente de grandes difficultés. La vitesse de réaction est encore trop faible quand l'atome d'halogène est rendu plus labile par la présence d'un groupe nitré. Il a fallu attendre ces dernières années pour obtenir des composés de substitution monofluorée grâce à l'action du fluorure de potassium dans des solvants polaires.

L'introduction du fluor dans les molécules aromatiques amène un comportement particulier de ces composés qu'il est intéressant d'étudier.

Les trois isomères monofluorés du biphenyle seront étudiés pour mettre en évidence l'influence du fluor sur ce squelette.

REMARQUES SUR LE BIPHENYLE

L'étude aux rayons X montre que la molécule est formée de deux cycles coplanaires et qu'il existe une inhibition de rotation autour de l'axe médian par les substituants placés en 2,2'.

La distance qui sépare les carbones adjacents de la liaison médiane est intermédiaire entre celle de deux carbones aromatiques ($1,40 \text{ \AA}$) et celle de deux carbones aliphatiques ($1,54 \text{ \AA}$), ce qui suggère une résonance entre les carbones I et I'.

Cette résonance (3) est confirmée par l'étude de la spectroscopie ultra-violette.

Cette inhibition de rotation autour de l'axe médian modifie la coplanarité de la molécule, cependant la conformation plane n'est pas exclue. LEFEVRE et TURNER (4) concluent à une indépendance des deux cycles phényliques dans les substitutions électrophiles du biphenyle.

Un groupement activant, ortho, para ou méta orienteur sur un cycle phénylique dirige les réactions électrophiles en ortho para sur l'autre cycle.

BERLINER et BLOMMERS (5) ont tentés d'interpréter les effets électroniques par la transmission des effets des substituants d'un cycle à l'autre.

Cet effet s'interprète par le calcul de la constante de dissociation de dix acides biphenyles carboxyliques substitués comparée à celle des acides benzoïques de substitution analogue. L'on trouve dans la littérature de nombreux exemples sur les effets de transmission qu'exercent les substituants à travers le système biphenylique (6-7-8).

Il apparaît vraisemblable que les substituants d'un cycle phénylique transmettent leurs effets inducteurs à l'autre cycle.

Mais dans le cas d'un électron-attracteur le même substituant ne provoquerait pas d'orientation en méta, et cela, dans le cas des substitutions électrophiles directes, ce qui s'explique en considérant l'état transitoire des substitutions aromatiques.

Donc lorsque la substitution est en méta sur un cycle, la résonance avec l'autre cycle est impossible.

Par contre, lorsque le substituant se trouve en ortho-para, la transition de l'état de résonance comprend les deux cycles et la charge positive intervenant dans la substitution électrophile, permettra une activité plus grande.

BENKESER, SCHROEDER et THOMAS (9) démontrent à l'aide du groupe triméthylsilyl placé en para du biphényle que cette conjugaison se fait grâce à un intermédiaire protonique ; c'est l'exemple d'une situation où le cycle phénylique agit comme un électron-donneur.

Ceci rend vraisemblable l'observation suivant laquelle est plus réactif dans les substitutions électrophiles que le benzène lui-même.

En utilisant les données expérimentales il est conclu que la stabilisation de la résonance de l'état transitoire est plus importante que la distribution créée, par la charge défavorable du groupement nitré ou par d'autres groupements désactivants.

Ces groupements gêneraient la réaction en dépit de l'orientation en ortho para et ceci est mis en évidence cinétiquement en montrant que la bromation du nitro-2 biphényle se fait 500 fois moins vite que celle du biphényle lui-même.

Si l'on considère le système biphénylique fluoré, le changement constaté serait parallèle à l'effet des autres propriétés chimiques.

Sans aucun doute les substituants électromères attachés à un système conjugué peuvent exercer, une action sur les autres groupes par polarisation due à l'intervention des électrons c'est l'effet mésomère.

Il est certain que les substituants chargés peuvent exercer une action électrostatique directe dans l'espace, action dite de champ.

On peut confondre l'effet mésomère et l'effet de champ dans de nombreuses substitutions usuelles.

TAF (I0,I1) et ses collaborateurs montrent que les perturbations dues à l'action chimique du fluor dans le cas des fluorobenzènes métasubstitués seraient presque indépendants à la fois du solvant et de la température.

Ce qui permettrait l'exclusion de complications causées par la liaison hydrogène.

Les résultats pour le méta-fluorobiphényle semblent identiques (I2)

La haute électro-négativité du fluoro et son pouvoir électron attracteur dans les composés aliphatiques conduirait à prévoir pour le fluor en tant, que substituant sur un cycle aromatique un rôle désactivant (*ralentissant la vitesse réactionnelle et méta directeur dans les substitutions électrophiles*).

Mais quand on considère le cas du fluorobenzène pour les substitutions électrophiles les positions qui sont substituées se trouvent en para et la vitesse de substitution est seulement légèrement inférieure à celle du noyau benzénique seul.

Si les facteurs de vitesse partielle sont utilisés, la substitution électrophile en para du fluoro benzène apparaît plus rapide qu'une simple substitution benzénique.

L'explication classique de la résonance qui présente différentes formes de contribution est proposée pour quelques éléments qui possèdent des paires d'électrons non partagés (*oxygène, azote, chlore*).

Dans ce sens les effets directeurs sont expliqués de façon conventionnelle, effectivement la valeur σ , qui est considérée comme une mesure semi-quantitative à donation électronique ou d'attraction par résonance, présente une forte valeur négative pour le fluor ce qui implique clairement une forte donation électronique par résonance.

Dans le cas du fluorobenzène on constate les orientations suivantes (*89% en para et 11% en ortho*)

Cette propriété remarquable du fluor suggère un certain effet inquiet qui ne peut-être que stérique.

REMARQUES SUR LA LIAISON C-F

- La liaison C-F est très courte, plus courte que la liaison C-C
- Cette liaison C-F est la plus ionique
- Du fait de la position première du fluor dans son groupe, cet élément ne peut accéder aux orbitales "d" ce qui le rend de ce fait difficilement polarisable.
- Le fluor est l'élément le plus électronégatif.
- Le raccourcissement de la liaison C-F et la grandeur similaire des orbitales comprenant les électrons π et σ signifie que l'interaction $p\pi$ serait au maximum.
- Le fort effet inducteur du fluor touche plus fortement à la position ortho et diminue rapidement avec la distance pour devenir le plus faible en position para.
- Cet effet inducteur faible peut être annulé par résonance sur la position para du fait du retour de la densité électronique. Toutefois, cet effet inducteur n'est pas assez grand pour abaisser d'une façon importante le pouvoir électronique attracteur dans la position ortho.
- Si l'on utilise les structures conventionnelles de résonance elles sont inapplicables car il est impossible de donner au fluor une charge positive.
- Le fluor possède une très forte électronégativité qui lui permet d'arracher les électrons du squelette et d'accumuler la densité électronique sur lui.
Cette accumulation de charge est alimentée seulement d'une façon partielle en retour au système π par résonance.
- Il est surprenant de constater que cette réaction retour est bien meilleure pour les autres halogènes plus polarisables qui n'arrachent pas aussi fortement les électrons.
- Cette meilleure réaction retour peut être causée par une orbitale améliorée de recouvrement et ceci à cause de la courte liaison C-F et de la grandeur similaire des orbitales "p" du carbone et du fluor (13).

- MURREL (14) propose récemment que le fluor diffère des autres halogènes car il ne fait pas revenir la densité électronique au système π par résonance, mais plutôt repousse fortement ces électrons .
- La haute densité électronique accumulée sur le fluor par perte inductive à travers le squelette a un fort effet répulsif sur la densité des électrons et concentre la densité de charge dans la position para.

De nouveau la courte liaison C-F et la petite taille de l'atome du fluor provoque un effet spécialement fort pour cet halogène.

Il était difficile d'aborder la chimie des mono-fluorobiphényles sans prendre en considération et les propriétés du fluor et celle du biphényle ainsi une comparaison expérimentale et théorique peut être mise sur pied.

La Stabilité moléculaire des mono-fluorobiphényles semblait être mise en cause dans les travaux de OLAH (16) qui mentionnent une modification de structure par chauffage de ces corps à une température de 140°C en tube scellé et en présence de chlorure d'aluminium et d'eau ce qui donne pour équilibres:

Le fluoro-4 biphényle, procure 15% de fluoro-2 biphényle, 59% de fluoro-3 biphényle, 23% de fluoro-4 biphényle.

Le fluoro-3 biphényle donne 10% de fluoro-2, 59% de fluoro-3 biphényle, 30% de fluoro-4 biphényle.

Le fluoro-2 biphényle donne 11% de fluoro-2, 58% de fluoro-3 biphényle et 23% de fluoro-4 biphényle.

D'après l'auteur cette distribution isomérique ne peut être causée par la migration du noyau fluoré dans les conditions inhérentes aux réactions de FRIEDEL et CRAFTS, et la formation de ces isomères n'est pas influencée par un déplacement de l'halogène ou par une arylation électrophile qui généralement accompagne les isomérisations du type Friedel.

L'équilibre thermodynamique est la seule cause qui conditionne ces distributions isomériques d'après l'auteur (16).

Pour identifier les centres réactifs des mono-fluorobiphényles, un ensemble de preuves physiques et chimiques est établi, qui permet de déterminer sans équivoque, les positions réactives des molécules fluorées.

C'est seulement après l'emploi des preuves énumérées sommairement ci-dessous, qu'il sera possible de dire si ces molécules de fluoro-biphényles sont substituées dans telle ou telle position, et de déterminer les centres réactionnels pour les réactions électrophiles.

SOMMAIRE DES PREUVES CHIMIQUES UTILISEES

=====

- Les synthèses en vue de l'obtention d'un même composé, sont effectuées par plusieurs méthodes convergentes.
- L'oxydation énergétique (*anhydride chromique, pentaoxyde de vanadium*) des mono-fluoro-biphényles substitués, mène, par destruction du noyau fluoré, à la formation des acides benzoïques substitués correspondants ainsi :
 - Le fluoro-4 nitro-2' biphényle donne l'acide orthonitrobenzoïque.
 - Le fluoro-4 nitro-4' biphényle donne l'acide paranitrobenzoïque.
 - Le fluoro-2, bromo-4' biphényle donne l'acide para-bromobenzoïque.

Ces acides benzoïques sont identifiés par spectrographie aux données de la littérature et à un échantillon de référence.

- Les sommets en ortho de la liaison médiane des mono-fluorobiphényles ont un indice de valence libre élevé d'où l'étude de la réactivité de ces positions vis à vis des réactions de substitutions électrophiles de FRIEDEL-CRAFTS de façon à déterminer avec exactitude si ces positions sont ou non atteintes.

Pour ce faire, le dérivé monoacétylé provenant de l'acétylation directe est soumis à l'oxydation de l'hypobromite de sodium ce qui théoriquement pourrait conduire à l'acide fluoro-4 biphénylecarboxylique-2'.

Cet acide est ensuite soumis à une cyclisation à l'aide de deux agents différents (*acide phosphorique + anhydride phosphorique (PPA) ou l'acide sulfurique*)

Cette cyclisation réussie conditionne, si l'on obtient la fluorènone fluorée correspondante (*fluoro-2 fluorènone*), une position en ortho de la liaison médiane du biphényle substituée.

L'obtention des fluorofluorènonnes demande toutefois une vérification quant à la possibilité de cyclisation sur le noyau porteur du fluor dans le cas des acides fluorobiphényle-carboxyliques en ortho de la liaison médiane et ceci malgré le rôle désactivant du fluor, on procède de la façon suivante :

- a) Nitration du fluoro-4 biphényle.
- b) Séparation du fluoro-4 nitro-2' biphényle.
- c) Réduction en amino-2 fluoro-4' biphényle.
- d) SANDMEYER sur l'amine précédente pour obtenir le fluoro-4 biphénylecarbonitrile-2'.
- e) GRIGNARD sur ce nitrile pour obtenir l'acétyl-2 fluoro-4' biphényle
- f) L'oxydation à l'hypobromite de soude de cette cétone donne l'acide fluoro-4 biphénylecarboxylique-2'.
- g) Cet acide se cyclise ensuite en fluoro-2 fluorènone grâce à l'acide sulfurique.

C'est donc une preuve de la possibilité de cyclisation de cet acide en ortho de la liaison médiane du biphényle sur un cycle porteur du fluor, le rôle désactivant du fluor apparaît là encore très faible.

Les dérivés mono ou diacétylés des monofluorobiphényles soumis à l'oxydation donnent les mono ou les diacides correspondants.

Aucun de ces acides n'a pu être cyclisé c'est une preuve supplémentaire pour l'élimination de la réactivité des sommets en ortho de la liaison médiane du biphényle monofluoré dans les cas d'acylation.

Les positions suivantes peuvent de cette façon être écartées :

- Cas de l'acide fluoro -4 biphénylcarboxylique -X positions 2,2', 6,6'.
- Cas de l'acide fluoro -2 biphénylcarboxylique -X positions 2,6,6'.
- Cas de l'acide fluoro -2 biphényle dicarboxylique 4'-X positions 2'6',6
- Cas de l'acide fluoro -3 biphénylcarboxylique -X positions 2,2',6,6'

L'action du nickel préparé selon RANEY, par la méthode d'hydrogénolyse deshalogénante (15) permet d'accéder à partir des acides halogénés du biphényle aux acides deshalogénés correspondants qui sont identifiables aux corps synthétisés au laboratoire et à ceux de la littérature.

Ainsi l'acide bromo -4' fluoro -2 biphénylcarboxylique-4 donne de l'acide biphénylcarboxylique -4'.

L'acide fluoro -2 biphénylcarboxylique -4,4' donne l'acide biphénylédicarboxylique. Cet acide est ensuite soumis à une nouvelle oxydation et donne de l'acide téréphtalique.

- De nombreux recouplement réactionnels ont permis d'étayer un système très complet de comparaison spectrales et chimiques.

Le difluoro -2,4' biphényle est obtenu par cinq voies différentes.

Trois synthèses convergentes permettent d'obtenir le difluoro -4,4' biphényle.

L'identité des produits terminaux est vérifiée par la spectrographie infra-rouge et les spectres de résonance magnétique nucléaire.

- L'accès aux positions non réactives du biphényle 3,3', 5,5' nécessite des synthèses indirectes qui sont réalisées de la façon suivante :

a) Diazotation des chlorhydrates d'amines benzéniques substituées ou non, ces corps diazotés sont ensuite mis en présence de benzène d'éthiophène d'acétate de sodium ou de soude.

b) Le traitement des acétamides substitués à l'aide soit des vapeurs nitreuses soit du chlorure de nitrosyle, conduit à la formation d'un dérivé nitrosylaminé qui en présence de benzène d'éthiophène et d'acétate de sodium mène au dérivé recherché.

c) L'ouverture de la fluoro-2 fluorène permet d'accéder indirectement à la position -2' du fluoro-4 biphényle.

Par utilisation de cette méthode et grâce à plusieurs étapes synthétiques il est possible d'accéder à l'acétyl-2 fluoro-4' biphényle qui s'avère spectralement différent du dérivé acétylé provenant de l'acétylation directe du fluoro-4 biphényle.

C'est une nouvelle preuve pour la substitution unique en para du fluoro-4 biphényle dans le cas des acylations directes.

Grâce aux preuves physiques et chimiques précédentes, on constate dans les substitutions électrophiles, pour les réactions d'acylations de bromation, de chloration, de formylation (*GATTERMANN - KOCH*), une substitution unique en para du fluoro-4 biphényle et ceci malgré l'effet inducteur du fluor qui théoriquement confère à la position ortho de cet halogène une plus faible réduction de la densité électronique qu'à celle de la position para.

L'attaque des positions en ortho de la liaison médiane du fluoro-4 biphényle dans les réactions électrophiles du type *FRIEDEL - CRAFTS* n'a pas lieu.

La cause semble provenir d'un empêchement stérique provoqué par la taille du complexe intermédiaire qui se forme dans ces synthèses.

- Dans le cas des réactions électrophiles de nitration, les centres réactionnels se situent à l'endroit où l'indice de valence libre est le plus fort soit les positions -2,2',4,4'.

Pour ce type de réaction il apparaît une troisième substitution possible qui démontre la faiblesse d'orientation du fluor par rapport à celle du phényle (*obtention du fluoro -4 nitro -2 biphényle*)

- Dans le cas du fluoro -2 biphényle on constate pour les bromations, les chlorations, l'obtention d'un dérivé unique en para (4').

Il apparaît dans le cas des acylations une formation d'un dérivé diacétylé dérivé qui ne s'obtient pas dans le cas des acylations du fluoro -2 biphényle.

Après vérification ce produit répond à la formule du fluoro -2 diacétyl -4,4' biphényle.

Ceci peut s'expliquer par la transmission de l'effet ortho du fluor par la liaison médiane à l'autre cycle en l'activant en para.

La deuxième orientation étant celle du biphényle lui-même, orientation provoquée par le phényle, le fluor ayant un effet nul en para.

La nitration de ce fluoro -2 biphényle semble se présenter de la même façon que dans le cas du fluoro -4 biphényle, sur les mêmes centres réactionnels; ceux de plus forte valence libre, toutefois le dérivé nitré qui aurait mis en évidence le pouvoir supérieur du phényle par rapport à celui du fluor (*fluoro -2 nitro -4 biphényle*) n'a pas été isolé.

- Le fluoro -3 biphényle mène dans l'acylation, à côté du dérivé acétylé ; à l'acétyl -4 fluoro -3' biphényle, et a un deuxième dérivé qui est de l'acétyl -4 fluoro -3 biphényle.

Il apparaît que l'effet ortho du fluor s'additionne à l'orientation créée par le cycle phényle.

Un dérivé diacétylé est également isolé, il correspond à un diacétyl 4,4' fluoro -3 biphényle.

BIBLIOGRAPHIE DE L'INTRODUCTION

- I. E. BART, *Ger. pat.* 281,055
- 2. G. BALZ, G. SCHIEMANN, (*Ber.*; 60 , 1186, (1927)
- 3. H. LUMBROSO, *Thèse scien. Phys. Paris* (1950) Série A 2313 n° 3184
- 4. R.J.W. LEFEVRE, E.E. TURNER, *J. Chem. Soc.* 245, (1928)
- 5. E. BERLINER, E.A. BLOMMERS, *J. Amer. Chem. Soc.* 73 , 2479, (1951)
- 6. D.W. SHERWOOD, M. CALVIN, *J. Amer. Chem. Soc.* 64 , 1350 (1942)
- 7. R. KUHN, F. ZUMSTEIN, *Ber.* , 59 , 488, (1926)
- 8. L.W. PICKET, M. GROTH, S. DUCKWORTH, J. CUNLIFE, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 2243 (1950)
- 9. R.A. BENKESER, W. SCHROEDER, O.H. THOMAS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 80, 2283, (1958)
- 10. R.W. TAFT, E. PRICE, I.R. FOX, I.C. LEWIS, K.K. ANDERSEN, G.T. DAVIS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85 , 709, (1963)
- 11. R.W. TAFT, L.D. Mc KEEVER, *J. Amer. Chem. Soc.* 87 , 2489, (1965)
- 12. M.J.S. DEWAR, A.P. MARCHAND, *J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 3318, (1966)
- 13. ORGANIC FLUORINE CHEMISTRY, W.A. SHEPPARD, SHARTS E.M., (ed. benjamin) (1969)
- 14. J.N. MURREL, *The theorie of the organic molecules (électronic spectra)* (ed. Wiley, new-york 189-237)
- 15. N.P. BUU HOI, N. DAT XUONG, N. VAN BAC, *Bull. Soc. Chim.* 42, (1963)
- 16. G.A. OLAH, M.W. MEYER, *J. Org. Chem.* 28 , 1912-14, (1963)

Ce travail sera présenté en quatre chapitres.

CHAPITRE I

LE FLUORO-4 BIPHENYLE

CHAPITRE II

LE FLUORO-2 BIPHENYLE

CHAPITRE III

LES ACCES INDIRECTS AUX BIPHENYLES SUBSTITUES.

CHAPITRE IV

LE FLUORO-3 BIPHENYLE

P.S. LES NUMEROTATIONS FORMULAIRES ET BIBLIOGRAPHIQUES RECOMMENCENT A CHAQUE CHAPITRE.

CHAPITRE I

LE FLUORO -4 BIPHENYLE

FACTEURS INTERVENANTS DANS LA PREPARATION DES DERIVES AROMATIQUES FLUORES

Au cours de ce travail l'utilisation fréquente de la diazotation des fluoborates d'amines aromatiques a permis d'isoler leurs sels diazoïques.

Ces sels sont généralement stables et permettent, par pyrolyse sous vide d'obtenir les dérivés fluorés aromatiques correspondants.

Cette réaction dite de SCHIEMANN, au mécanisme inconnu, est limitée dans son domaine d'application par les facteurs suivants :

a) La présence d'un substituant contenant une fonction oxygénée, provoque une formation importante de résidus de polymérisation, c'est le cas pour les amino-phénols, les amino-aldéhydes, les amino-quinones qui ont une forte réactivité et qui de ce fait rendent la diazotation difficile.

b) Les amino-alcools, les amino-phénols, les amino-acides, possèdent un groupement hydrophile qui augmente la solubilité des sels diazoïques et qui de ce fait rend leur isolement difficile, ces sels possesseurs de ce groupement hydrophile, sont quelquefois isolés avec de bons rendements, mais pendant la pyrolyse sous vide ces résultats se détériorent.

Il semble que la cause soit due à un effet acide de l'hydrogène.

Cet effet est caractérisé par le remplacement de l'hydrogène acide par un groupement alkyl on obtient alors une forte augmentation du rendement lors de l'introduction du fluor dans la molécule.

a) Cette réaction appliquée aux diamino-cétones conduit, avec des rendements modestes aux dérivés fluorés correspondants (*cas de la para-difluorobenzophénone*)

c) Dans le cas des monoaminocétones l'obtention du dérivé correspondant reste difficile, c'est le cas au laboratoire pour l'obtention de l'acétyl -4 fluoro -3' biphényle.

-d) Les rendements en dérivés difluorés à partir des amines correspondantes sont par ailleurs excellents (cas de la benzidine, Rdt 60%, FORCHE (1)).

Les conditions optimales de rendements pour l'obtention des dérivés fluorés aromatiques par la réaction de BALZ-SCHIEMANN sont obtenus en appliquant cette synthèse aux amines non substituées, par introduction du fluor en premier lieu sur la molécule, puis en effectuant les synthèses directes désirées.

(Eviter dans la mesure du possible l'introduction du fluor sur une amine déjà substituée).

La réaction de SCHIEMANN est effectuée en deux étapes :

-a) Diazotation du fluoborate de l'amine, isolement du sel diazoïque, séchage.

-b) Pyrolyse sous vide de ce dérivé diazoïque.

Avant la pyrolyse il faut veiller tout particulièrement à la dessiccation du sel diazoïque du fluoborate, car il se produit en présence d'eau la formation du phénol et d'acide fluorhydrique.

Il semble que le mécanisme réactionnel soit multiple, cependant l'isolement, lors de l'entraînement à la vapeur d'eau de quaterphényle, tenderait à prouver qu'il s'agit, au moins partiellement d'un mécanisme radicalaire.

Mais ce mécanisme n'est pas le seul à entrer en jeu.

Ainsi le mécanisme exact de cette réaction est inconnu, comme la stabilité inusuelle des fluoborates diazoïques.

En ce qui concerne la stabilité de ces sels une hypothèse est émise, qui donne pour explication la liaison entre un cation diazoïque instable et le complexe anionique du fluoroborate (voir à ce sujet les explications fournies par BALZ et SCHIEMANN (2)).

SUSCHITZKY (3) conserve pendant dix ans sans changement, des fluoborates diazoïques nitrés dans la série benzénique.

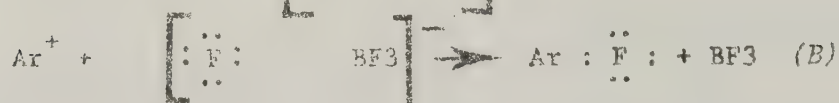
LES MECANISMES DE DECOMPOSITION

=====

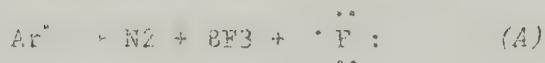
Trois mécanismes de décomposition sont proposés dans la littérature :



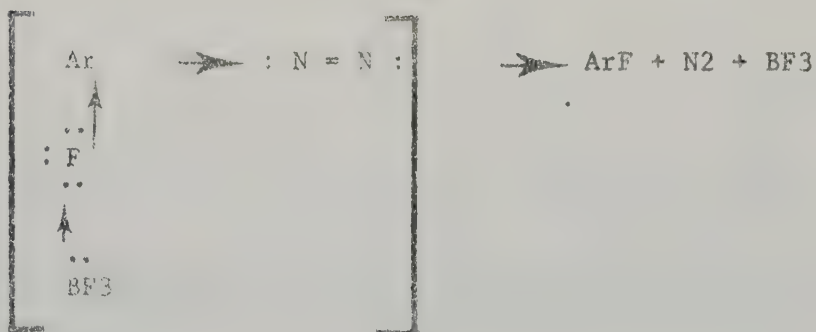
I) Ion Carbonium (proposé par BELL) (4)



II) Radical libre proposé par (HOOGSON, BIRTWELL, WALKER (5)).



III) Réarrangement



Ces mécanismes ont servi à formuler des hypothèses pour expliquer la stabilité des fluoborates diazotés nitrés. Les électrons concernés sont les seuls représentés.

MECANISMES PROPOSES POUR LA DECOMPOSITION DES FLUOBORATES DIAZOIQUE NITRES.

Deux hypothèses sont émises pour expliquer cette décomposition anormale.

I) Le pouvoir attracteur électronique du groupement nitré peut diminuer, à l'entour du groupement diazoïque la densité électronique, et de ce fait la charge positive est augmentée, ce qui accroît son attraction envers l'ionfluoborate. Ce point de vue explique la stabilité mais n'explique pas pourquoi le rendement baisse.

II) RICE (6) émet une deuxième hypothèse selon laquelle il peut se former une liaison coordonnée entre l'ionfluoborate et le groupement nitré existant sous une de ses formes de résonance.

Elle permettrait d'envisager une interférence entre les mécanismes I ou II présentés précédemment, chacun d'eux nécessitant la présence de l'ion BF_4 enfermé dans l'ion carbonium ou dans le radical libre.

(voir à ce sujet RICE (6)).

ANOMALIES DES MECANISMES DE DECOMPOSITION (Tableau I)

Si les mécanismes présumés ci-dessus peuvent traduire quelques hypothèses, par contre il semble plus difficile d'établir un mécanisme dans le cas du réarrangement qui se produit par pyrolyse sous vide du fluoborate diazoté nitré de l'ortho-nitroaniline avec pour obtention le para-fluoronitrobenzène (7-8).

Ceci est contraire aux travaux de BERGMANN et BERKOVIC (8) qui pensaient obtenir l'ortho-fluoronitrobenzène.

Dans leurs travaux YAMANAKA, YASUDA, KURIHARA et SAITO (9) caractérisent le para-fluoronitrobenzène et proposent des étapes de structures (voir au tableau I) qui laissent apparaître des doubles délocalisation de charge assez discutables.

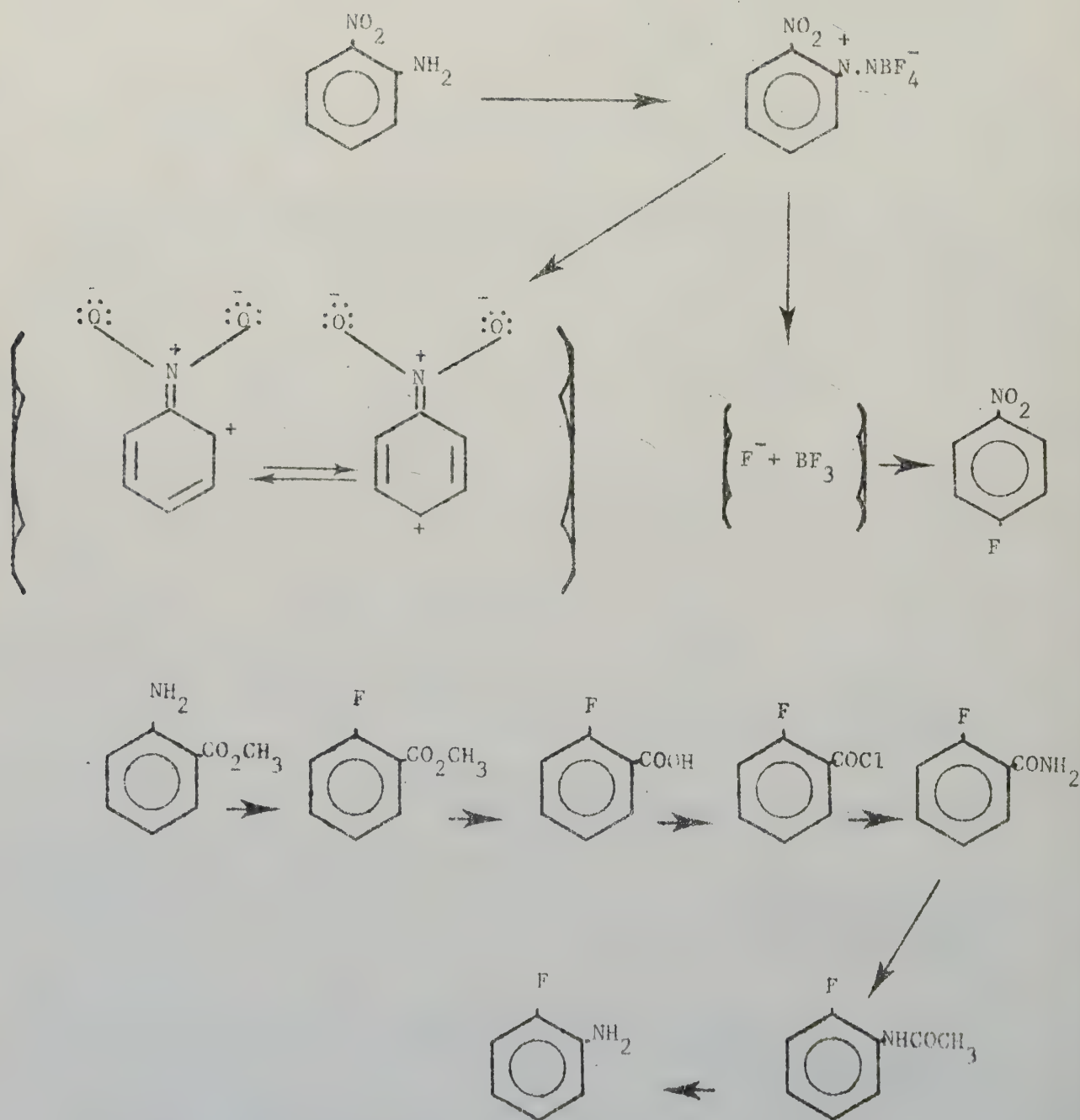
Ces substitutions sont contrôlées chimiquement par YASUDA (9) et ses collaborateurs qui utilisent pour preuves chimiques :

a) A partir de la para-nitraniline ils obtiennent le parafluoronitrobenzène par la réaction de SCHIEMANN, la réduction de ce dérivé nitré donne la para-fluoroaniline dont il est facile d'obtenir le dérivé acétamidé, qui est stable et qui correspond à la para-fluoroacétanilide.

b) A partir de l'ortho-nitraniline les auteurs procèdent de façon identique à la méthode décrite ci-dessus, mais au lieu d'obtenir, l'ortho-fluoroacétanilide escomptée, ils obtiennent la para-fluoroacétanilide.

c) Pour confirmer et de façon à supprimer toute équivoque les auteurs synthétisent à partir de l'esther méthylrique de l'acide ortho-aminobenzoïque, l'ortho fluoroacétanilide (voir au tableau I) le processus réactionnel.

TABLEAU I.



PREPARATION DU FLUORO -4 BIPHENYLE

L'action directe de l'acide nitrique de densité = 1,52 en milieu acétique sur le biphényle donne le nitro -2 et le nitro -4 biphényle.

Le substituant nitré est ensuite réduit par trois agents réducteurs différents.

Le chlorure stanneux, l'étain et le fer, ce dernier étant le meilleur.

La pyrolyse sous vide du fluoborate diazoïque de l'amino-4 biphényle donne une masse visqueuse noire, qui est soumise à l'entraînement de la vapeur d'eau.

Le fluoro -4 biphényle est obtenu avec un rendement de 80%, ces constantes physiques correspondent avec celles de la littérature (10-12).

NITRATION DU FLUORO -4 BIPHENYLE (Tableau II)

Par action directe de l'acide nitrique ($d=1,52$); les dérivés mononitrés obtenus caractérisés grâce aux microanalyses et majoritaires, se séparent grâce à leur différence de fusion.

Ils sont caractérisés grâce à leur oxydation par de puissants oxydants.

(anhydride chromique, pentaoxyde de vanadium) qui provoquent la destruction du cycle porteur du fluor et la formation de :

- a) Pour le produit à 125°C obtention de l'acide para-nitrobenzoïque, qui caractérise ce corps comme étant le fluoro -4 nitro -4' biphényle.
- b) Pour le dérivé fondant à 35°C de l'acide ortho-nitrobenzoïque est obtenu qui permet d'identifier ce dérivé au fluoro -4 nitro -4' biphényle.

La purification par élution chromatographique du fluoro-4 nitro -2' biphényle permet d'obtenir en faible proportion (2 à 3%) du fluoro -4 nitro -2 biphényle (XI) qui possède des constantes physiques identiques à celles décrites dans la littérature (10). Mais sa trop faible quantité n'a pas permis de mener à bien son oxydation.

Les résultats consignés au Tableau II pour les corps (XII et (XIII) sont attribuables à VAN-HOVE.

Ces deux corps n'ont **pas** été synthétisés au laboratoire et sont mentionnés sous toute réserve à titre indicatif.

CONCLUSIONS RELATIVES A LA NITRATION DU FLUORO -4 BIPHENYLE

Si l'on compare les orientations provoquées par le fluor et le biphényle on constate l'action prédominante du biphényle, l'effet du fluor semblant secondaire.

Toutefois les substitutions sont dirigées d'une façon majoritaire sur le phényle non porteur de cet halogène, d'où supposition pour cet élément de désactiver le noyau auquel il est fixé.

Le fluor intervient également comme désactivant de la molécule, il est possible de nitrer le biphényle dans l'anhydride acétique suivant la méthode de DEWAR, conduisant, en quantité majoritaire, au nitro -2 biphényle (*3,3 parties pour 1 de nitro -4 biphényle*).

Il est impossible dans des conditions identiques de nitrer le fluoro -4 biphényle.

Le noyau porteur du fluor peut subir l'orientation que lui impose le phényle comme l'indique la formation en faible quantité du fluoro -4 nitro -2 biphényle.

Ces dérivés fluorés nitrés vont permettre d'établir une correspondance avec les réactions d'acylations qui vont suivre.

Ils seront le point de départ des synthèses ou preuves chimiques pour établir et confirmer les structures ainsi :

Le fluoro -4 nitro -2 biphényle est utilisé pour vérifier par filiation synthétique si les carboxyles placés en ortho de la liaison médiane des mono-fluorobiphényles subissent la cyclodeshydratation.

Ultérieurement il sera possible par oxydation des dérivés mono-acétylés des mono-fluorobiphényles, d'obtenir les acides correspondants qui portent le carboxyles en ortho de liaison médiane, pourront être cyclodeshydratés.

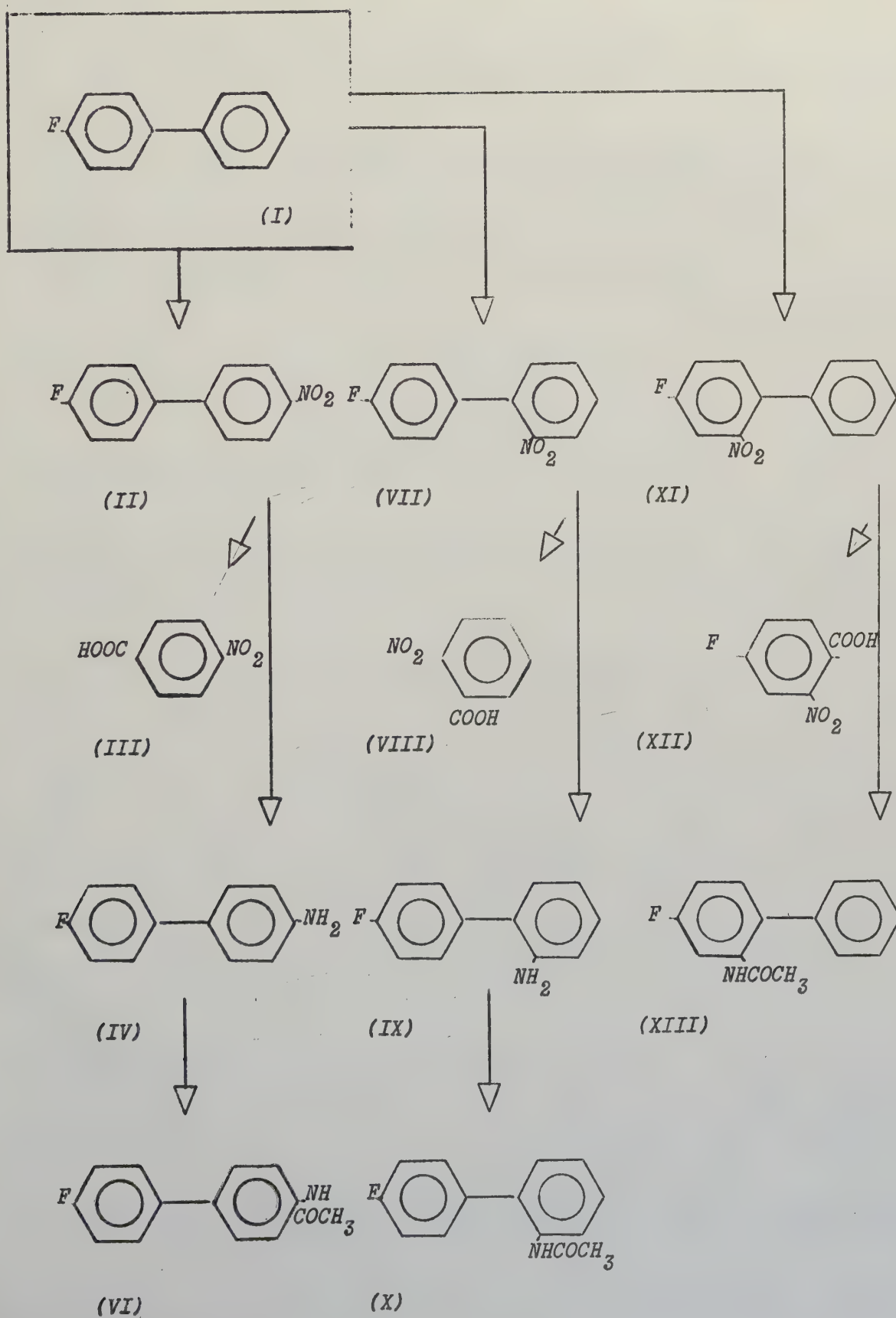
(voir à ce sujet le Tableau III)

Dans le cas de l'acide fluoro -4 biphénylcarboxylique -2' le rôle désactivant du fluor peut empêcher la formation de cette cétone cyclique d'où vérification par la filiation synthétique suivante :

-a) Nitration du fluoro -4 biphényle.

-b) Isolement suivant la technique employée par VAN-HOVE (10) du fluoro -4 nitro -2' biphényle (VII) dont la structure est confirmée oxydation en acide ortho-nitrobenzoïque.

-c) Ce fluoro -4 nitro -2' biphényle (VII) est ensuite réduit en amino -2 fluoro -4' biphényle (IX) par trois méthodes qui utilisent soit le zinc, le fer, ou le chlorure stanneux, la méthode au zinc est la meilleure. (*Rdt : 85-90%*).



- d) La réaction nucléophile de SAND MEYER permet de remplacer l'aminogène par le brome et conduit au bromo -2 fluoro -4' biphényle (XIV) qui est isolé du mélange réactionnel par entraînement à la vapeur d'eau.
- e) Ce dérivé bromé (XIV) est placé au reflux dans la pyridine (*48 heures en présence de cyanure cuivreux*) pour obtenir le fluoro -4 biphénylcarbonitrile -2' (XV).
- f) Ce nitrile (XV) est hydrolysé dans un milieu aqueux d'acide acétique et sulfurique suivant la méthode de JONES (34) et fournit l'acide fluoro -4 biphénylcarboxylique-2' (XVI).
- g) L'acide (XVI) traité à l'aide d'acide sulfurique conduit par cyclodeshydratation à un produit jaune citron qui présente toutes les caractéristiques de la fluoro -2 fluorénone, cétone qui est synthétisée au laboratoire et décrite dans la littérature.

La comparaison spectrographique de ces fluoro -2 fluorénonnes permet de conclure à leur identité. (*Se référer au Tableau III*).

Pour confirmer et établir les structures une comparaison est faite entre le fluoro -4 nitro -4' biphényle précédemment synthétisé et l'acétyl - 4 fluoro - 4' biphényle (*Tableau IV*).

- a) La synthèse du difluoro -4,4' biphényle (XXII) est reproduite suivant la littérature (I), à partir de la benzidine (XXIII) ses propriétés sont en accord avec les constantes physiques de cette littérature (I).

Ce corps (XXII) servira par la suite de référence.

- b) Le fluoro -4 nitro -4' biphényle (II) caractérisé précédemment par son oxydation est réduit en amine (IV), qui par diazotation de son fluoborate et pyrolyse sous vide de la manière habituelle, permet d'accéder au difluoro -4,4' biphényle (XXII). Ce corps s'avère identique au précédent.
- c) L'acétyl -4 fluoro -4' biphényle (XVIII) obtenu par acétylation directe reste à identifier pour la position. supposée en -4' du substituant acétyle la preuve est établie par la filiation synthétique suivante :

L'oxime (XIV) est transposée en acétamido -4 fluoro -4' biphényle réaction de BECK MANN, l'hydrolyse alcaline de cet acétamide se fait par l'alcali de CLAISEN et permet l'obtention de l'amino -4 fluoro -4' biphényle (XXI), qui traité par la réaction de SCHIE MANN conduit à un composé identique à ceux obtenus par les deux autres synthèses précédentes (*le difluoro -4,4' biphényle*) (XXII).

Les spectres infra-rouges de ces trois dérivés sont superposables, les spectres de résonance magnétique nucléaire sont également identiques.

Au niveau des acétamides (XX) une identité est également mise en évidence grâce aux constantes physiques et aux spectres infra-rouges.

L'acétamide qui provient du dérivé acétylé (XVIII) dont l'oxime (XIX) est transposée et l'acétamide provenant du fluoro -4 nitro -4 biphényle (II) qui réduit en amine de façon habituelle est ensuite facilement acétylé. (voir tableau IV).

ACETYLATION DU FLUORO -4 BIPHENYLE (Tableau V)

LE SOLVANT

Le meilleur solvant est le sulfure de carbone, il présente une action spécifique dans les synthèses empêchant la migration des groupements, en effet ces migrations ne sont pas à exclure comme il est signalé précédemment (12).

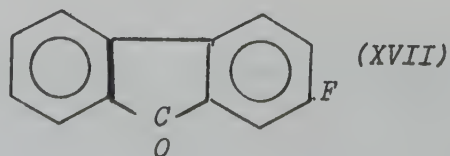
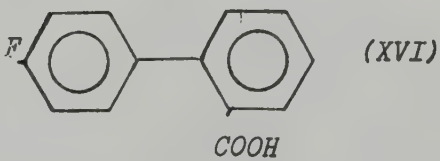
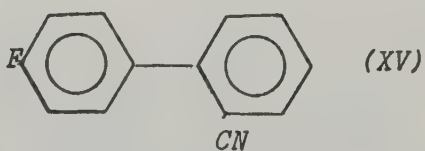
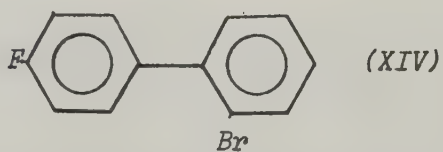
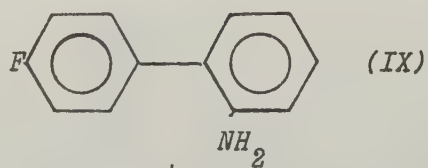
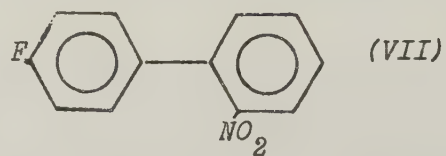
Le chlorure de méthylène lorsqu'il est utilisé à une température de 50°C et plus, entre en réaction avec le catalyseur. Il provoque, après distillation la formation d'une masse résineuse noire indistillable.

LES CONDITIONS EXPERIMENTALES.

- a) La température du mélange est maintenue durant 60 heures à 40°C au bain-marie et à reflux du sulfure de carbone, les rendements sont ainsi améliorés de 10% par rapport aux méthodes courantes utilisant une température voisine de 20°C.
- b) Les modalités de réalisation des acylations sont les suivantes : (13)

Méthode d'ELBS : On ajoute au mélange total de la solution de catalyseur (*Chlorure d'aluminium*) en petites portions.

TABLEAU III.



b) Méthode de BOUVEAULT : On ajoute au mélange total de la solution le chlorure d'acétyle goutte à goutte.

Méthode de PERRIER : Les deux corps celui à acyler (*fluoro -4 biphényle*) et le chlorure d'acide en solution dans le sulfure de carbone sont ajoutés goutte à goutte à une solution sulfocarbonique contenant le catalyseur (*Cl₂ Al*).

Cette dernière méthode s'avère dans notre cas la meilleure et a été souvent utilisée.

LA POSITION PARA REACTIVE DU FLUORO -4 BIPHENYLE.

Cette molécule est essentiellement réactive en para. Le biphényle lui-même est actif dans cette position. L'acylation du biphényle conduit à des disubstitutions en para (*diacétyl -4,4' biphényle*) (*I4-I5*)

Ceci au premier abord exclut la réactivité des autres positions.

LES POSITIONS REACTIVES EN ORTHO DU FLUORO -4 BIPHENYLE.

La mobilité de l'hydrogène pour ces positions n'est pas totalement exclue et demande à être vérifiée. Ainsi sur le biphényle ces positions possèdent le plus fort indice de valence libre (0,52) alors que les positions para ont un indice plus faible (0,46). La mobilité des hydrogènes à ces sommets est prouvée par :

- L'obtention du fluorène en faisant agir le chlorure de méthylène sur le biphényle avec pour catalyseur le chlorure d'aluminium (*I6*)
- L'obtention du dibenzothiophène, à partir du soufre et du biphényle.

VERIFICATION DE LA REACTIVITE DES SOMMETS 2,2',6,6'.

Cette vérification est pratiquée de la façon suivante :

- Par oxydation en acide correspondant, à l'aide de l'hypobromite de soude, de l'acétyl-*7* fluoro -4 biphényle.
- L'acide obtenu est ensuite soumis à une tentative de cyclodeshydratation avec pour agents cyclisants
 - a) l'acide sulfurique
 - b) l'acide polyphosphorique.

La cyclisation n'ayant pas lieu on peut exclure la réactivité de ces sommets.

ACETYLATION - BROMATION - BENZOYLATION - DU FLUORO -4 BIPHENYLE (Tableau V)

=====

PURIFICATION DU FLUORO -4 BIPHENYLE.

Cette substance de base pour les synthèses est d'abord extraite du milieu réactionnel de pyrolyse sous vide (SCHIEMANN) par entraînement à la vapeur d'eau.

Le produit solide incolore obtenu est ensuite distillé.

Le distillat est ensuite chromatographié sur colonne d'alumine.

Le produit résultant est ensuite recristallisé dans l'héxane.

La confrontation des constantes physiques avec celles de la littérature est satisfaisante (I7-I8)

Les mesures physiques mentionnées par OLAH (I2) caractérisent ce corps dans l'infra-rouge par une bande d'absorption à 837 cm⁻¹. Les mesures pratiquées au laboratoire fournissent une bande d'absorption à 833 cm⁻¹ l'auteur admet plus ou moins 3% d'erreur.

BROMATION DIRECTE ET CONTROLES

- a) La synthèse directe s'effectue au moyen du brome en milieu acétique, en suivant la technique de MARLER et TURNER (I9) et permet d'obtenir le bromo -4 fluoro - 4' biphényle.
- b) Le contrôle et les preuves chimiques de la position substituée en para du fluoro -4 biphényle, ainsi que les pics caractéristiques dans l'infra-rouge 1900-1610-1585-1495-810 cm⁻¹.

L'oxydation du bromo -4 fluoro -4' biphényle au moyen d'anhydride chromique en présence de pentoxyde de vanadium provoque la formation de l'acide parabromobenzoïque identifiable spectralement en infra-rouge à un échantillon de référence et aux données de la littérature.

OBTENTIONS DU FLUORO -4 BIPHENYLECARBONITRILE -4'

Ce corps est obtenu de deux manières différentes :

- a) Le bromo -4 fluoro -4' biphényle est mis en présence de cyanure cuivreux dans la pyridine et permet d'accéder au fluoro -4 biphénylecarbonitrile fonction nitrile à 2220 cm⁻¹.

- b) Une deuxième synthèse permet à partir du dérivé acétylé (XVIII) provenant de l'acétylation directe du fluoro -4 biphényle (I) d'obtenir par oxydation à l'hypobromite de sodium (COULSON) l'acide (XXVII), à partir du quel il est facile de passer à son chlorure (XXVIII) au moyen de chlorure de thionyle.

Le traitement par l'ammoniaque du chlorure donne l'amido -4 fluoro -4' biphényle qui deshydraté par l'anhydride phosphorique est ensuite soumis à distillation pour obtenir le fluoro -4 biphénylcarbonitrile-4' (XXVI) en tout point semblable aux dérivés obtenu précédemment.

Les spectres infra-rouge de ces deux nitriles sont superposables.

ACETYLATION DIRECTE ET CONTROLES DE LA SUBSTITUTION (*Tableau V*)

=====

L'acylation directe est effectuée suivant la méthode de PERRIER (13) au doux reflux du sulfure de carbone pendant 60 heures.

Cette réaction conduit à une cétone unique en para l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle (XVIII).

PREUVES DE LA SUBSTITUTION PARA.

- Cette cétone est caractérisée à l'aide de ces semi et thiosémicarbazones et de sa dinitro -2,4 phénylhydrazone.
- Le spectre infra-rouge de cette cétone montre une absorption à 1680 cm⁻¹ et toutes les caractéristiques de la substitution para sont réunies.

PAR SYNTHÈSE INDIRECTE

Cette réaction va permettre de recouper la synthèse directe d'acylation de la façon suivante :

- L'action de l'iodure de méthyl-magnésium sur le groupement nitrile permet d'obtenir l'organo-magnésien correspondant qui en milieu hydro-chlorhydrique conduit à l'acétyl -4'fluoro -4' biphényle.

(voir réalisation des magnésiens sur les dérivés fluorés-bromés FOSDICK et CAMPAIGNE (20-21)).

Cette méthode permet un accès indirect d'obtention de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle et démontre l'identité moléculaire de cet acétylé et du précédent par la comparaison des spectres infra-rouges.

BENZOYLATION DIRECTE, IDENTIFICATION DE STRUCTURE (*Tableau V*)

=====

La benzylation directe est accomplie de manière identique à l'acétylation précédente elle permet d'obtenir la para-fluorophényl -4 benzophénone.

Cette cétone est caractérisée par son oxime.

Son spectre infra-rouge révèle l'existence de la liaison phényl-CO-Phényle.

SYNTHESES INDIRECTES (*Tableau V*)

Trois méthodes de synthèses vont permettre de recouper la benzylation directe précédente.

- a) Par action du bromure de phénylmagnésium sur le fluoro -4 biphénylecarbonitrile -4'. Le magnésien obtenu est ensuite traité en milieu chlorhydrique aqueux ce qui conduit à la parafluorophényl -4 benzophénone recherchée.
- b) Par oxydation de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle en acide fluoro -4 biphénylecarboxylique -4 (XXVII) cet acide traité par le chlorure de thionyle donne le chlorure d'acide correspondant (XXVIII) qui mis en présence de benzène sec déthiophéné suivant la méthode de FRIEDEL et CRAFTS conduit à la para-fluorophényl-benzophénone.
- c) Une synthèse de la parafluorophénylbenzophénone est effectuée à partir de fluoro -4 biphénylecarboxylique -4' (XXVII) qui provient de l'hydrolyse du fluoro -4 biphénylecarbonitrile -4' (XXVI) en procédant de façon identique à la filiation synthétique précédente, chlorure d'acide, FRIEDEL CRAFTS en présence de benzène.

Cette cétone est identifiée aux précédentes, les trois spectres infra-rouges sont les mêmes que celui de la cétone provenant de la benzylation directe.

SUCCINOYLATION DU FLUORO -4 BIPHENYLE (*Tableau VI*)

=====

La substitution en para du fluoro -4 biphényle est établie sans équivoque dans les acylations précédentes de FRIEDEL-CRAFTS qui utilisent comme agent électrophile le chlorure d'aluminium. Le sommet -4' est donc prévu pour la substitution du groupement succinoylé.

-29-
TABLEAU IV

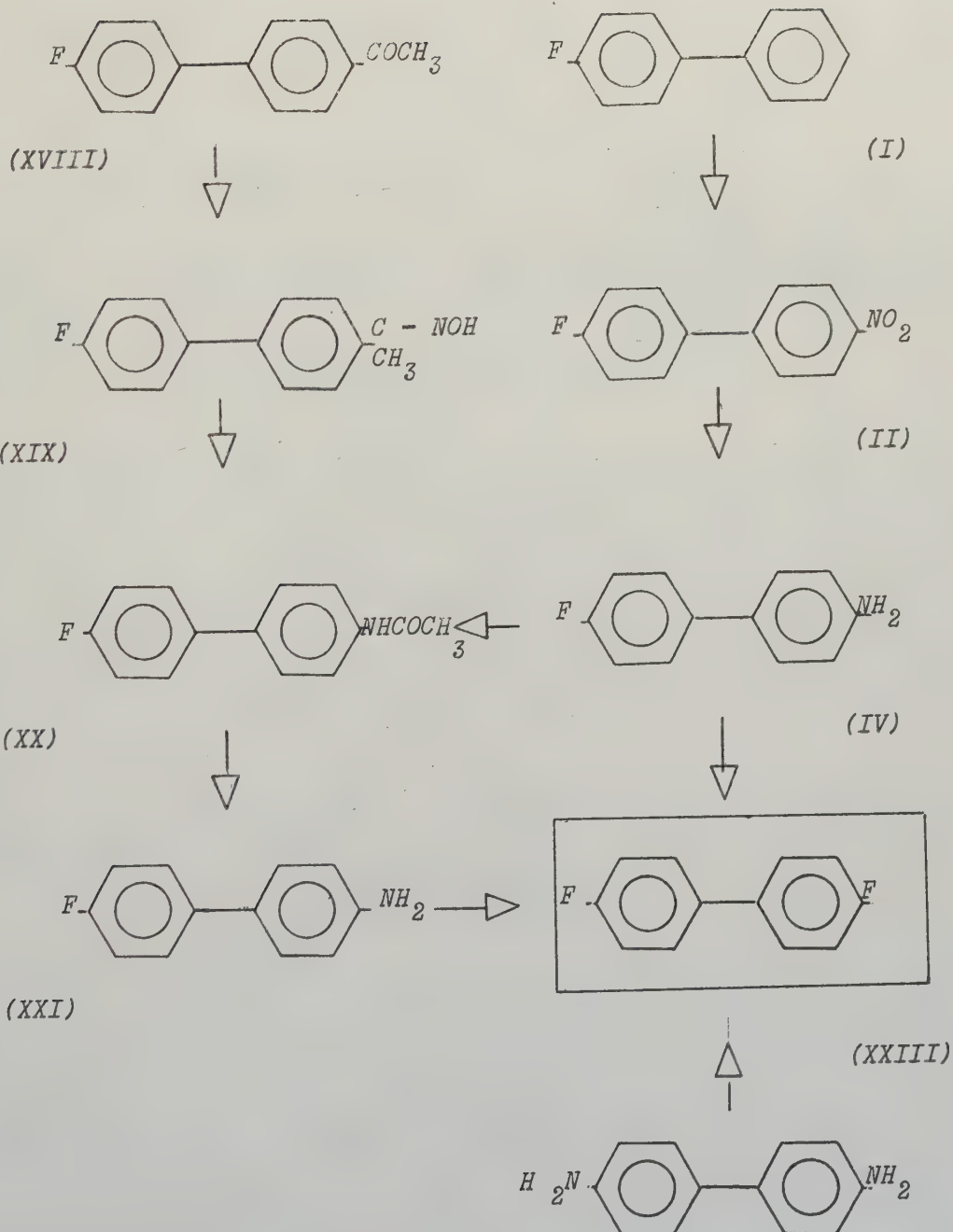
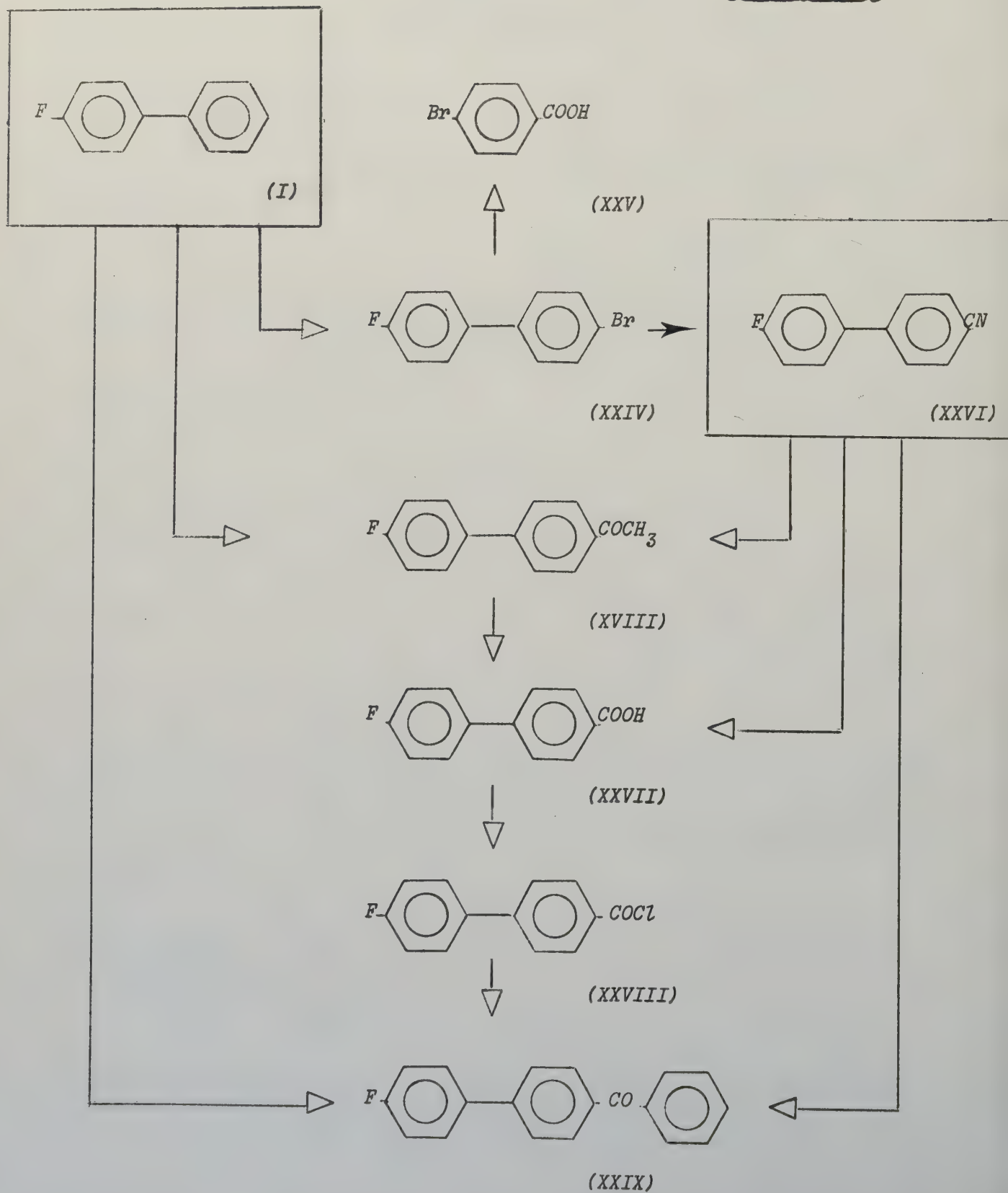


TABLEAU V



L'action de l'anhydride succinique sur le fluoro -4 biphényle, dans le nitrobenzène pour solvant et en présence de chlorure d'aluminium permet d'accéder à cette position -4'.

Toutes les caractéristiques des infra-rouges s'accordent avec un céto-acide en 4' (CO 1675 cm⁻¹ COOH 1700 cm⁻¹)

REDUCTION

Cette réduction est conduite suivant la technique employée CLEMMENSEN (25).

Au bout de 40 heures ce céto-acide est réduit en acide (XXXII) qui est caractérisé par son spectre infra-rouge (*disparition de la bande caractéristique du CO tandis que subsiste la fonction acide*).

OBTENTION DE LA TETRALONE (*Tableau VI*).

=====

Cette cétone est obtenue par deux voies différentes :

- a) Par cyclodeshydratation de l'acide (fluoro -4 biphényle) -4' butyrique est obtenu par traitement au chlorure de thionyle de l'acide (XXXII) dans le benzène sec.

Ce chlorure à l'état brut est cyclisé ~~en~~ milieu sulfo-carbonique et en présence Cl₃-Al pour donner la tétralone correspondante.

Des cyclisations de ce type sont déjà mentionnées dans la littérature. (HEY et WILKINSON) (26).

MINSEN -GUETTE, DVOLAITZKY et JACQUES cyclisent l'acide méthoxy -4' biphénylepropionique -3 pour obtenir l'indanone correspondante. Ces produits ont des propriétés anti-nidatrices. (27).

DERIVES DE LA TETRALONE

L'acide cinchoninique (XXXIV) est obtenu par condensation de l'isatine dans l'éthanol en présence de potasse (PFITZINGER) (28).

La décarboxylation de cet acide fournit l'acridine correspondante. (XXXV).

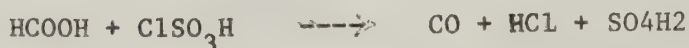
SYNTHESE DU FLUORO -4 BIPHENYLECARBALDEHYDE -4' (*Tableau VII*).

Obtenu par deux méthodes différentes :

- a) SYNTHESE DIRECTE.

Par action du chlorure de formyle (*hypothétique*) sur le fluoro -4 biphényle.

L'ion H-C-O^+ , requis pour la formylation se forme par addition d'un proton au monoxyde de carbone. Ainsi en présence d'acide chlorhydrique, d'oxyde de carbone et de chlorure d'aluminium, le fluoro -4 biphényle (*comme tous les corps sujets à l'acylation*) fournit l'aldéhyde correspondant. Toutefois cette méthode de GATTERMANN et KOCH (22) est simplifiée suivant la technique expérimentale employée par BERT (23) qui emploie comme réactifs générateurs, l'acide formique en présence de chlorhydrine sulfurique, pour produire la réaction :



Les gaz résultants sont conduits dans le mélange réactionnel.

Cet aldéhyde inconnu dans la littérature est caractérisé par ses thio et semi-carbazones.

Son spectre infra-rouge est caractéristique d'un aldéhyde aromatique à 1700cm^{-1} .

La substitution en para étant établie à 820 cm^{-1}

b) PAR SYNTHÈSE INDIRECTE.

Par action du chlorure stanneux anhydre, en milieu étheré et saturé d'acide chlorhydrique gazeux, sur le fluoro -4 biphénylcarbonitrile-4' précédemment caractérisé (XXVI)

Cette réaction de STEPHEN (24) a permis d'accéder au sel d'imine qui hydrolysé à la vapeur d'eau surchauffée fournit l'aldéhyde recherché identique au précédent (*identité des semis et des thiosemi-carbazones*) et spectres infra-rouges superposables.

OBTENTION DE LA PARA- FLUOROPHENYLE -6 QUINOLÉINE (Tableau VI)

Cette réaction de SKRAUP (29) permet à partir des amines aromatiques, d'obtenir les quinoléines correspondantes, le mécanisme réactionnel est indiqué au (Tableau VI).

Cette synthèse appliquée à l'amino -4 fluoro -4' biphényle permet d'accéder à la para-fluorophényl -6 quinoléine.

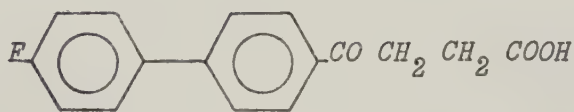
Cette réaction est habituellement irréalisable sur les amines qui possèdent un groupement trop actif du type acétyl, nitrile ou fluor.

Voir à ce sujet MANSKE et KULKA (30)

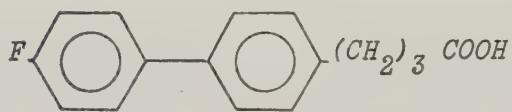
Il apparait pour le fluor un pouvoir orientateur sur le noyau phényle non substitué par cet halogène.



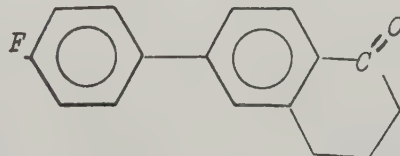
(I)



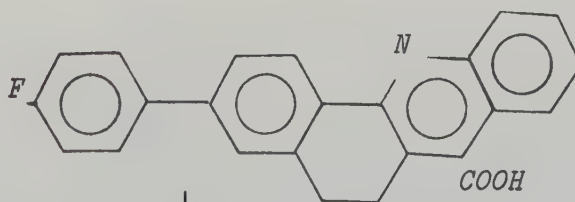
(XXXI)



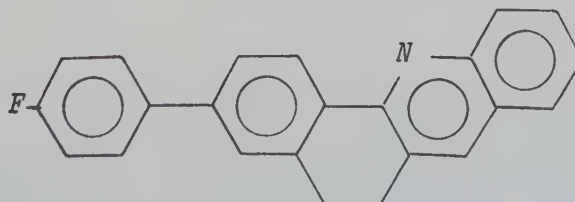
(XXXII)



(XXXIII)

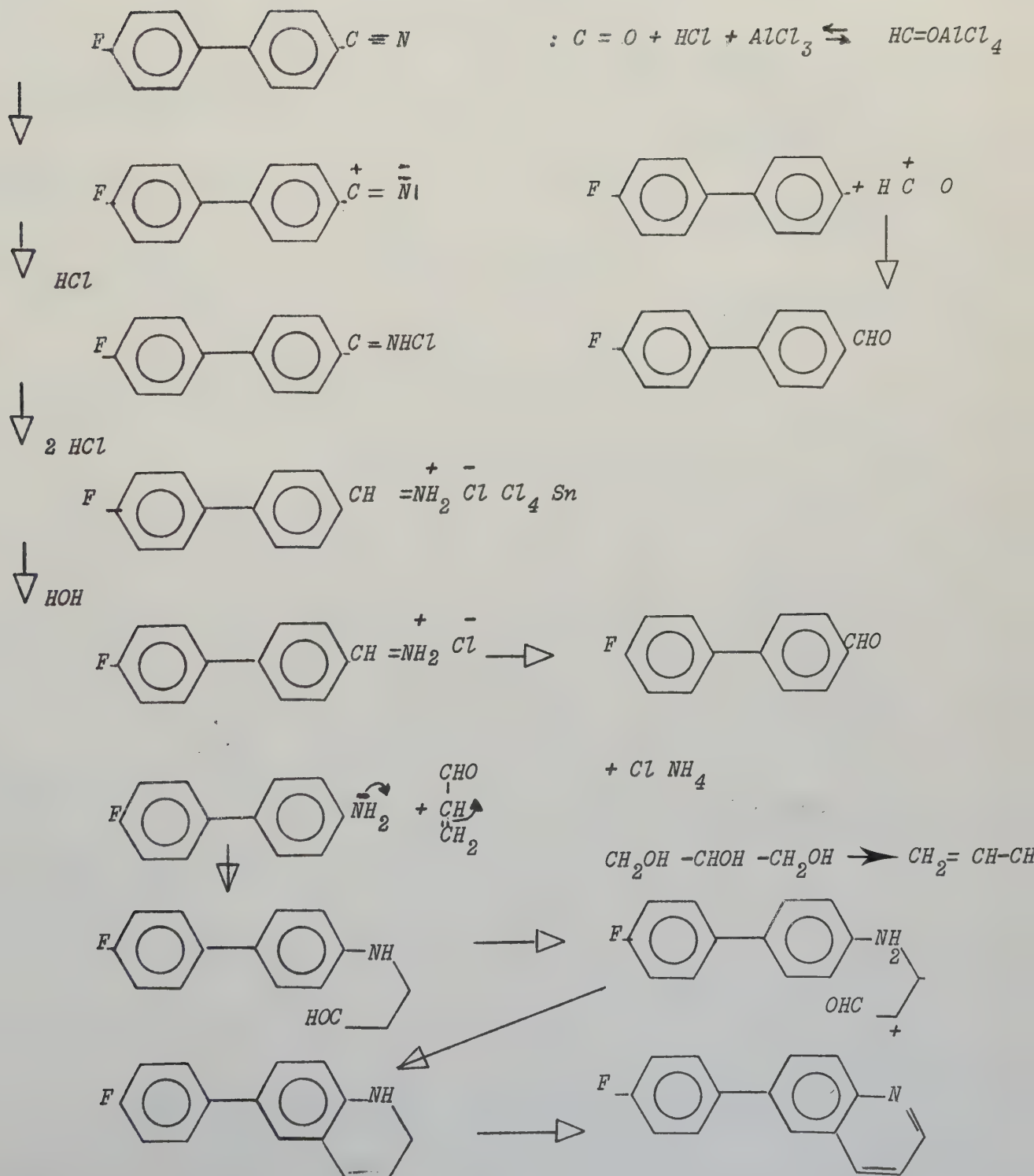


(XXXIV)



(XXXV)

TABLEAU VII.



PARTIE EXPERIMENTALE

=====

Les points de fusion sont déterminés au banc chauffant de KOFLER et au bloc MAQUENNE.

Les spectres d'absorption infra-rouge sont enregistrés sur un appareil Perkin - Elmer 257.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés sur un appareil Varian A-60 avec pour référence interne le tétraméthylsilane.

Les chromatographies en couche mince ont été faites sur plaque de 20 X 20 d'épaisseur 0,5 à 1 mm en gel de silice H Merck avec pour révélateur l'iode.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au laboratoire des microanalyses du C.N.R.S. à qui il est adressé tous nos remerciements.

PREPARATION DES PRODUITS DE BASE DES SYNTHESSES.

=====

- NITRO -4, NITRO -2 BIPHENYLE

Ces produits sont synthétisés suivant la méthode employée par VAN HOVE (10) en utilisant des proportions identiques.

Une solution de 150 g de biphenyle, dans 150 ml d'acide acétique, sont agitées jusqu'à dissolution puis mis en présence d'une solution de 200 ml de NO_3H ($d = 1,52$) dans 200 ml d'acide acétique. Ce mélange est additionné (goutte à goutte en calmant la réaction par immersion du récipient réactionnel) dans l'eau froide, après une heure, le chauffage du milieu réactionnel amène une solubilisation totale. Abandonné une nuit à la température ordinaire, il se forme des paillettes jaune-claire qui sont isolées par filtration sur verre fritté.

Conserver le filtrat pour traitement ultérieur. Les paillettes après filtration et lavage à l'eau, puis au bicarbonate de soude sont amenées à neutralité, et séchées.

$F = 113^\circ\text{C}$ (ethanol) Litt (10) $F = 113^\circ\text{C}$ Rdt = 30%

	ANALYSE $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2$			
Calc %	C 72,36	H 4,52	N 7,03	
Tr	72,30	4,30	6,90	

Spectre IR (en suspension dans l'huile de vaseline)

NO_2 1510 - 1350 CM^{-1} phényle 1600 CM^{-1}

- NITRO -2 BIPHENYLE.

Le traitement du filtrat précédemment obtenu permet d'isoler ce dérivé en procédant ainsi : recueillir et verser sur 5 litres d'eau et amener à neutralité par des lavages successifs, l'huile visqueuse qui tombe au fond du récipient par des lavages à l'eau chaude, à la soude à 20%, de nouveau à l'eau, solubiliser cette huile dans du benzène, les extraits sont ensuite sécher après neutralisation complète.

L'évaporation du solvant et la distillation du résidu sous vide donne une huile de couleur or : à température ordinaire ce distillat se fige.

Rdt = 35% Eb₃₀ = 180-200°C F = 37°C (*éther de pétrole*).

Litt (10) Eb₃₀ 200°C F = 37°C

ANALYSE C₁₄ H₉ N O₂

Calc% C.72,36 H.4,52 N.7,03

Tr. 72,00 4,62 6,90

Spectre IR (*produit liquide*)

NO₂ 1510-1350 cm⁻¹

AMINO -4 et AMINO -2 BIPHENYLE

Toujours en employant la technique de VAN HOVE (10) par déduction des deux dérivés nitrés précédent au moyen de chlorure stanneux, technique valable pour de faibles quantités.

Les quantités plus importantes sont réduites au fer.

- 37 g de nitro -4 biphenyle en solution dans 350 ml d'éthanol bouillant sont mis en présence de façon progressive avec un mélange de 240 g de chlorure stanneux et 40 ml d'acide chlorhydrique pur, la réaction est abandonnée dix heures au reflux.

A froid après évaporation de l'éthanol, le sel d'étain de couleur blanche précipite il est recueilli par filtration, traiter par de la soude concentrée en milieu aqueux pour obtenir une huile surnageante orangée, qui est extraite à l'éther, les extraits étherés sont séchés sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporer le solvant et distiller le résidu.

Eb 20 = 211°C F = 49°C (*éthanol*) Litt (10) Eb₂₅ = 212°C

F = 48,7°C

ANALYSE C₁₂ H₁₁ N

<i>La discordance des résultats semble imputable à l'amine.</i>	Calc%	C.85,20	H.6,50	N.8,28
	Tr.	84,15	5,23	7,30

Spectre IR (en suspension dans l'huile de vaseline)

NH₂ 3480-3390 cm⁻¹

AMINO -2 BIPHENYLE

La réduction de l'ortho-nitrobiphényle se fait avec des rendements de l'ordre de 80% tout aussi bien que celle du dérivé nitré précédent toutefois le chlorostannate est plus soluble et rend son isolement difficile, procéder directement sans isoler le chlorostannate, par alcalinisation à froid de la solution.

L'amine apparaît sous le forme d'huile surnageante, l'extraire à l'éther, sécher sur sulfate de sodium, évaporer le solvant et distiller.

Huile incolore à odeur forte.

Eb₃₀ = 190°C F = 44°C (éthanol) Litt (IO) Eb₃₀ = 189°C F = 44°C

ANALYSE C₁₂ H₁₁ N

Calc%	C.85,20	H.6,50	N.8,28
Tr.	84,24	5,30	7,42

La discordance des résultats semble imputable à l'amine.

Spectre IR (produit liquide)

NH₂ 3480-3390 cm⁻¹

Réduction au fer

A une suspension de 300 ml d'eau bouillante acidifiée par 30 ml d'acide chlorhydrique pur, ajouter 200g de poudre de fer.

Au bout d'un quart d'heure écouler 1 mole (199g) de nitro -2 biphényle solubiliser dans 300 ml de benzène.

Le mélange réactionnel est porté au reflux 48 heures en agitant, avec addition toutes les 12 heures de 10 ml d'acide chlorhydrique pur.

Filtrer à chaud pour isoler sur verre fritté le fer résiduel, extraire le résidu au benzène chaud. La couche organique du filtrat de couleur noire est recueillie, séchée, après les lavages successifs à l'eau abondants.

La distillation laisse apparaître une huile incolore à odeur forte :

$E_b_{30} = 188^\circ\text{C}$ $F = 44^\circ\text{C}$ (éthanol à froid)

Cette amine présente un spectre dans l'infra-rouge identique au précédent les microanalyses ne concordent pas pour des raisons identiques à celles précitées.

FLUORO -4 BIPHENYLE

Utiliser l' amino -4 biphényle finement pulvérisée pour l'obtention du fluoborate en utilisant 39,25 g d'amine dans 105 ml d'acide fluoborique à 42% et 105 ml d'eau distillée. Porter ce mélange à 0°C et maintenir cette température pendant toute l'opération de diazotation, diazoter par un mélange de 17,5 g de nitrite de sodium dans 75 ml d'eau. Un précipité jaune ocre apparaît, filtrer sur Büchner puis laver le précipité successivement avec :

100 ml d'acide fluoborique à 2%, 50 ml de méthanol à 0°C ,
200 ml d'éther éthylique froid (5 à 10°C)
100 ml d'éther éthylique froid séché sur sodium.

Ce fluoborate diazoïque est très stable, et il est possible de le sécher dans un dessiccateur, sous vide.

$F = 115-116^\circ\text{C}$ Rdt = 85% couleur rosée-.jaune

DECOMPOSITION PAR PYROLYSE SOUS VIDE DU FLUOBORATE DIAZOIQUE.

Dans un appareil de fort volume soumis directement au vide d'une trompe à eau introduire par petites quantités un mélange intime de fluoborate diazoïque et de sable de Fontainebleau sec. Chauffer de façon progressive la poudre à la flamme, il apparaît une masse noire liquide, alcaliniser à la soude à 20%, puis soumettre à un entraînement de la vapeur d'eau qui laisse apparaître un précipité solide blanc, le filtrer à froid, sécher et recristalliser puis distiller à des fins de purification.

Rdt = 85% $E_b_{12} = 122^\circ\text{C}$ $F = 74^\circ\text{C}$ (Hexane)

Litt (32) Rdt : 80% $F = 74^\circ\text{C}$

ANALYSE C_{12} H_9 F

Calc% C. 83,72 H. 5,23 F. 11,04

Tr. 84,02 5,37 10,88

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

Phényle $1610-1600\text{ cm}^{-1}$ 2S 830 cm^{-1} 5S 755 cm^{-1}

DECOMPOSITION EN PRESENCE DE CHLORURE CUIVREUX DU FLUOBORATE DIAZOIQUE (33)

Placer au reflux un mélange de 8g de ce sel diazoïque 4 heures en présence de 50mg de chlorure cuivreux fraîchement préparé dans 35 ml d'acétone sèche.

Evaporer le solvant, traiter le résidu par de la soude à 20%, puis soumettre à l'entraînement de la vapeur d'eau, extraire le distillat au chloroforme, neutraliser puis sécher les extraits, évaporer le solvant, distiller le résidu.

Rdt : 1,2 g (25%) Eb_{I5} = 127°C F : 73°C

	ANALYSE	C _{I2}	H ₉	F
Calc%	C.83,72	H.5,23	F.II,04	
Tr.	84,08	5,05	II0,64	

Spectre IR (*identique au précédent*)

NITRATION DU FLUORO -4 BIPHENYLE

FLUORO -4 NITRO -4' BIPHENYLE (II)

Additionner une solution de 17 g de fluoro -4 biphényle dans 50 ml d'acide acétique par un mélange de 20g d'acide nitrique (D=1,52) dans 20 ml d'acide acétique. Combattre par immersion dans l'eau glacée l'élévation de température de façon à contenir le départ des vapeurs nitreuses.

L'addition terminée, porter la température du mélange à 60°C à l'aide d'un bain-marie puis abandonner 24 heures à la température ordinaire. Un précipité apparaît, filtrer sur verre fritté ses aiguilles jaune-orangé, amener à neutralité par des lavages abondants à l'eau, sécher, recristalliser.

F = 125°C (~~éthanol~~) Rdt : 30% Litt (IO) F = 127°C

	ANALYSE	C _{I2}	H ₈	F	N	O ₂
Calc%	C.66,35	N.6,45	H.3,68			
Tr.	66,68	6,68	3,68			

Spectre IR (KBr)

NO2 1515 -1350 cm⁻¹

PREUVE DE LA CONSTITUTION DU DERIVE NITRE (II) PAR OXYDATION (Tableau II)

A une suspension de 1g du dérivé nitré (II) dans 10 ml d'acide acétique, ajouter par petites portions, avec précaution, 5g d'anhydride chromique et mélanger avec 200 mg d'oxyde de vanadium. Disposer en permanence d'un bain de glace pour calmer toute réaction brusque, qui peut produire une inflammation spontanée du mélange réactionnel.

L'addition des oxydants terminée, porter au reflux 1 heure et demi, verser la solution sur eau, il apparaît alors un précipité blanc floconneux, filtrer, sécher.

F = 237-240°C (éthanol) Litt F = 240°C

ANALYSE $C_7 H_5 N O_4$

Calc% C.50,29 N.8,26

Tr. 50,40 8,12

Spectre IR (en suspension dans l'huile de vaseline)

COOH 1690 cm^{-1} NO₂ $1540-1380\text{ cm}^{-1}$

Cet acide para-nitrobenzoïque a pu être identifié par comparaison à un échantillon de référence.

AMINO -4 FLUORO -4' BIPHENYLE (IV)

Réduire 22g de fluoro -4 nitro -4' biphényle (II) 1/10 ème de mole dans 100 ml d'éthanol, par un mélange de 20g d'étain et de 25 ml d'acide chlorhydrique (d=1,18).

Porter le tout au reflux pendant 3 heures, laisser refroidir, il apparaît un précipité blanc de chlorostannate, le recueillir, traiter à la soude concentrée, une huile jaune surnageante apparaît, l'extraire à l'éther, sécher, distiller.

Eb_{II} = 188°C F = 120°C (méthanol) Litt (IO) F = 120°C

ANALYSE $C_{12} H_{10} FN$

Calc% C.77 H.5,34 N.7,48

Tr. 76,71 5,38 8,04

(La discordance des résultats semble imputable à l'amine)

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

NH₂ $3410-3380\text{ cm}^{-1}$

ACETAMIDO -4 FLUORO -4' BIPHENYLE (VI)

La dissolution de l'acétamido -4 fluoro -4' biphényle en présence d'acide acétique, à ébullition durant 1 heure, donne après traitement à l'eau, un précipité, le recueillir, l'amener à neutralité par des lavages successifs à l'eau, au bicarbonate de soude en solution aqueuse concentrée, et de nouveau à l'eau.

Purifier cet acétamide par distillation.

$Eb_{25} = 270^{\circ}C$ $F = 120^{\circ}C$ (benzène chloroforme 50/50)
Litt (IO) $F = 120^{\circ}C$

ANALYSE $C_{14} H_{12} F NO$

Calc%	C.73,36	H.5,24
Tr.	73,40	5;30

Spectre IR (en suspension dans l'huile de vaseline)

NH 3260 cm^{-1} $NHCOCH_3$ 1660 cm^{-1}

FLUORO -4 NITRO -2' BIPHENYLE (VII)

Traiter le filtrat qui provient de l'essorage de la nitruration du fluoro -4 biphényle à l'eau chaude $40^{\circ}C$, il apparaît une huile jaune qui décante au fond du récipient. Il est facile de séparer les eaux surnageantes et de traiter à la soude à 20% cette huile en milieu aqueux.

Extraire à froid au benzène, après évaporation du solvant, distiller le résidu.

Rdt : 39% ($Eb_{19} = 175-180^{\circ}C$ liquide jaune or $F = 35^{\circ}C$)
(éther de pétrole) Litt (IO) $F = 59^{\circ}C$

ANALYSE $C_{12} H_8 F N O_2$

Calc%	C.66,35	H.3,68	N.6,45
Tr.	66,80	3,66	6,61

Spectre IR (en suspension dans l'huile de vaseline)

NO_2 $1510-1350\text{ cm}^{-1}$

PREUVE DE CONSTITUTION PAR OXYDATION DU DERIVE NITRE (VII)

ACIDE ORTHO-NITROBENZOIQUE (VIII)

Procéder de façon identique à l'oxydation utilisée pour l'obtention de l'acide para-nitrobenzoïque à partir du fluoro -4 nitro -4' biphényle.

F=146°C produit de couleur jaunâtre (*éthanol*)

Litt F = 147,5°C

ANALYSE C₇ H₅ N O₄

Calc% C.50,26 N.8,26

Tr. 49,92 8,10

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

COOH 1690 cm⁻¹ NO₂ 1535-1375 cm⁻¹

AMINO -2 FLUORO -4' BIPHENYLE (IX)

Effectuer la réduction au moyen de fer en poudre grossière (20g) dans 20 ml d'eau et 3 ml d'acide chlorhydrique, porter le mélange à ébullition, ajouter ensuite de façon progressive 25g de fluoro -4 nitro -2' biphényle dissous à chaud dans 100 ml de toluène.

Agiter le mélange au reflux durant 24 heures, filtrer sur Büchneren verre fritté laver la masse noire restant sur le filtre au benzène chaud avec du toluène, (*utiliser 3 portions de 100 ml chacune*). Décanter la couche organique, sécher sur sulfate de sodium, évaporer le solvant et distiller le résidu.

L'amine est fortement odorante et cristallise à température ordinaire.

Rdt = 85% F=42°C (*éther de pétrole*) Litt (10)

F =42-42,5°C

ANALYSE C₁₂ H₁₀ F N

Calc% C.77 H.5,34 N.7,48

Tr. 75,38 5,22 7,83

La discordance des résultats est imputable à l'amine.

Spectre IR (*produit liquide*)

NH2 3410-3380 cm^{-1}

ACETAMIDO -2 FLUORO -4' BIPHENYLE (X)

L'action directe de l'anhydride ou de l'acide acétique sur l'amino -2 fluoro -4',biphényle (IX) conduit à la formation d'un dérivé diacétamidé. Pour éviter cette formation il faut conduire l'action du chlorure d'acétyle en milieu pyridinique de la façon suivante :

Porter à une température de 12°C avec agitation un mélange de 3,74g (0,02 mole) de l'amine fluorée (IX) dans 7 ml de pyridine.

Ajouter à ce mélange goutte à goutte pendant une heure 2,36g de chlorure d'acétyle.

Verser sur glace additionnée d'acide chlorhydrique et agiter jusqu'à apparition d'un précipité. Filtrer le produit solide, neutraliser au moyen d'eau froide.

Puis soumettre le produit sec à la distillation.

Rdt=Quant. Eb₁₂ =210°C F=157°C benzène-chloroforme
50/50)

ANALYSE C₁₄ H₁₂ F N O

Calc% C.73,36 H.5,24

Tr. 73,43 5,28

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

NH 3260 cm^{-1} NHCOR 1660 cm^{-1} 4S 760 cm^{-1}

1516- 1480- 1400- 1290- 1160- 1090- 1010- 835- 815 2S
(cm^{-1})

Ce dérivé présente un spectre identique avec celui du dérivé acétamidé provenant de l'ouverture de la fluoro -2 fluorénone (*voir chapitre III*).

Toutes les constantes physiques sont semblables.

FLUORO -4 NITRO -2 BIPHENYLE (XI)

Ce dérivé est déjà caractérisé dans la littérature par VAN-HOVE (10) qui l'isole du dérivé nitré (VII) par cristallisations successives et tri des cristaux.

La proportion de cet isomère est très faible lors de la nitration directe (2 à 3%).

Son isolement est difficile, c'est seulement en utilisant une colonne d'alumine préalablement activée à 140°C qu'il se sépare avec pour éluant le mélange benzène éther de pétrole 50/50. Les têtes d'élution donnent une petite quantité de ce dérivé qui fond à 52°C litt (10) 54°C (éthanol)

ANALYSE $C_{12} H_8 F N O_2$

Calc%	C.66,35	H.3,68	N.6,45
Tr.	66,20	3,50	6,20

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

NO2 1510 - 1350 cm^{-1}

CYCLODESHYDRATATION DE L'ACIDE EN ORTHO SUR LE PHENYLE NON PORTEUR DU FLUOR

Cette possibilité cyclisante est vérifiée en partant de la structure définie du fluoro -4 nitro -2' biphényle qui ensuite est réduit en amine correspondante par les méthodes précédemment utilisées.

BROMO -2 FLUORO -4' BIPHENYLE (XIV)

Ce dérivé s'obtient par la réaction de SANDMEYER sur l'amine (IX) pour obtenir ce dérivé bromé (XIV).

Dissoudre 9,35 g de l'amine fluorée précédente (IX) dans une solution tiède de 17,5 ml d'acide bromhydrique (d=1,48).

Porter la solution du bromhydrate à 0°C en agitant, diazoter par une solution de 3,5 g de nitrite de sodium dans 7,5 ml d'eau glacée.

Verser la solution diazotée obtenue par petites portions sur un mélange bouillant de 4 g de bromure cuivreux dans 4 ml d'acide bromhydrique à 48%.

Soumettre, pendant cette addition, le mélange à un courant de vapeur d'eau surchauffée durant 3 heures.

L'eau entraîne une huile incolore, l'extraire au chloroforme, neutraliser, sécher, après évaporation du solvant, l'huile jaunâtre qui est apparue est distillée.

Liquide incolore Rdt 30% $Eb_{13}=155^{\circ}C$

ANALYSE $C_{12} H_8 Br F$

Calc%	Br	31,87
Tr.		31,96

Spectre IR (*Produit liquide*)

2S 830 cm^{-1} 4S 750 cm^{-1} 1515-1465-1430-1220-1160-1025-1005 cm^{-1}

FLUORO -4 BIPHENYLE CARBONITRILE -2' (XV)

Mettre en présence 0,016 mole de bromo-fluoro -4' biphényle (XIV) soit 4,16g dans 5 ml de pyridine avec 3,4g (0,019 mole) de cyanure cuivreux.

Placer le mélange réactionnel dans un bain d'alliage de WOOD au reflux 12 heures.

En protégeant le milieu réactionnel de l'air ambiant à l'aide d'une garde à chlorure de calcium.

Verser le liquide noir obtenu à chaud dans un mortier, par refroidissement un solide apparaît, l'épuiser avec un mélange (*benzène, ammoniacque, éther*).

Receueillir tous les extraits organiques et les traiter par les lavages successifs de : 4 fois à l'eau, 2 fois à l'acide chlorhydrique 6N, 2 fois à l'eau, 1 fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, sécher ensuite la couche organique sur sulfate de sodium anhydre, évaporer le solvant, distiller le résidu.

$\text{Eb}_{12} = 173^{\circ}\text{C}$ $\text{F} = 70^{\circ}\text{C}$ (*hexane*) Rdt = 2 g. (42%)

ANALYSE $\text{C}_{13} \text{H}_8 \text{F N}$

Calc% C. 79,18 N. 7,10 H. 4,06

Tr. 78,05 7,23 4,34

Spectre IR (*Kbr*)

CN 2220 cm^{-1}

Ce spectre est identique au nitrile obtenu par deshydratation de l'acétamide -2 fluoro -4' biphényle.

ACIDE FLUORO -4' BIPHENYLECARBOXYLIQUE -2' (XVI)

Préparer cet acide en employant la méthode expérimentale de JONES (34).

Ajouter 2,5g de fluoro -4 biphényle carbonitrile -2' (XV-) à une solution de 37,5 ml d'acide acétique et 30 ml d'acide sulfurique dans 25 ml d'eau.

Porter le mélange au reflux 8 heures, diluer ensuite la solution avec un égal volume d'eau, il apparaît un précipité blanc floconneux, filtrer, sécher.

Rdt =30% F=135°C (*Héxane*)

ANALYSE $C_{13} H_9 N O_2$

Calc% C.72,22 H.4,16

Tr. 71,67 4,22

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

COOH 1690 cm^{-1} 2S 840 4S 760 cm^{-1}

1570-1515-1415-1400-1305-1290-1220-1160-1090-1010 cm^{-1}

CYCLODESHYDRATATION DE L'ACIDE FLUORO (XVI) EN FLUORO -2 FLUORENONE (XVII)

L'acide (XVI) est cyclisé grâce à l'acide sulfurique de la façon suivante :

Mélanger 400 mg de l'acide (XVI) dissous à température ordinaire dans 2 ml d'acide sulfurique par agitation magnétique durant un quart d'heure, il apparaît une coloration rouge intense.

Verser sur glace le mélange réactionnel, un précipité floconneux jaune citron apparaît son odeur est caractéristique, filtrer et sécher.

F= 117°C (*Ethanol*) Litt (II) F=117°C

ANALYSE $C_{13} H_7 F O$

Calc% C.78,74 H.4,06 F.9,59

Tr. 79,02 3,50 9,85

Spectre IR (*Kbr*)

Identique à celui de la fluoro -2 fluorénone obtenue par voie directe (*SCHIEMANN sur lamino -2 fluorénone*)

CO 1715 cm^{-1}

ACETYL -4 FLUORO -4' BIPHENYLE (XVIII)

L'acétylation du fluoro -4 biphényle est conduite par la méthode de FRIEDEL-CRAFTS modifiée par PERRIER de la façon suivante :

Agiter un mélange de 7,84g (0,59 mole) de chlorure d'aluminium finement broyé et 60 ml de sulfure de carbone, additionner goutte à goutte de 3,90g (0,05 mole) de chlorure d'acétyle fraîchement distillé dans 50 ml de sulfure de carbone contenant 0,047 mole (8g) de fluoro -4 biphényle.

Lorsque cette solution est ~~totale~~ment ajoutée (environ 2 heures) , porter le mélange réactionnel au reflux 8 heures avec agitation.

Laisser refroidir, évaporer le solvant, reprendre le résidu solide par de la glace additionnée d'acide chlorhydrique concentré, extraire la solution résultante à l'éther la couche organique. Laver 5 fois à l'eau, traiter par de la soude à 10%, de nouveau laver à l'eau 3 fois, sécher sur sulfate de sodium les extraits étherés, évaporer le solvant, soumettre le résidu à distillation après une dernière vérification de la neutralité.

Rdt = 7g (80%) Eb₁₅ = 199°C F=105°C (éthanol)

Litt (35-36) F=90°C et 105°C

ANALYSE C₁₄ H₁₁ F O

Calc% C. 78,50 H. 5,14 F. 8,87

Tr. 78,18 5,21 8,85

Spectre IR (Kbr)

CO 1680 cm⁻¹ substitution para 820 cm⁻¹

DERIVES CARACTERISTIQUES DE L'ACETYLE (XVIII)

SEMICARBAZONE

Additionner un mélange de 180mg d'acétyle (XVIII) dans 5 ml d'éthanol et de 220 mg de chlorhydrate de semicarbazide avec 200 mg de soude, dans 1 ml d'eau.

Porter 1 heure au reflux. Un précipité apparaît à froid, le recueillir et le sécher.

F=257°C (éthanol)

ANALYSE C₁₅ H₁₄ N₃ F O

Calc% C. 66,42 H. 5,16

Tr. 66,55 5,09

THIOSEMICARBAZONE

Porter au reflux une heure un mélange de 180 mg de 1'acétylé (XVIII) dans 5 ml d'éthanol et 200 mg de thiosemicarbazide et 1 goutte d'acide acétique, à froid un précipité abondant apparaît le recueillir et le sécher.

F = 238°C (éthanol) poudre cristalline blanche.

ANALYSE C₁₅ H₁₄ N₃ S F

Calc% C.63,82 H.4,96

Tr. 63,55 4,83

ACETYL -4 FLUORO -4' BIPHENYLE -OXIME (XIX)

Cette oxime est synthétisée de deux manières différentes

I) Dans 1'éthanol, mettre en présence 0,01 mole (2,94g) d'acétyl -4 fluoro -4' biphényle (XVIII), ajouter à cette dissolution un mélange constitué par 0,02 mole de chlorhydrate d'hydroxylamine (1,3g) avec 0,03 mole (1,2g) de soude dissoute dans un minimum d'eau. Porter le tout au reflux 2 heures, laisser refroidir, verser sur eau, un précipité apparaît, le recueillir par filtration.

F= 151°C (éthanol) Rdt = 1g 5 (65%) Litt (35) F=148°C

II) Mettre en contact 0,02 mole (4,28g) du dérivé acétylé (XVIII) avec 0,055 mole (3,90g) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 2,8 ml de pyridine dans 10 ml d'éthanol porter au reflux 3 heures le mélange obtenu évaporer le solvant reprendre à l'eau le résidu et sécher le précipité

F =151°C (éthanol) Rdt := 4g (90%)

ANALYSE C₁₄ H₁₂ F N O

Calc% C.73,36 H. 5,24

Tr. 73,41 5,29

Spectre IR (en suspension dans l'huile de vaseline)

C-N-OH 3280 cm⁻¹ - 1660 cm⁻¹

Substitution para 820 cm⁻¹

ACETAMIDO -4 FLUORO -4' BIPHENYLE (XX)

Solubiliser 0,01 Mole (2,3g) d'oxime sèche (XIX) dans 50 ml d'éther sec, soumettre une heure la solution à agitation, et ajouter par petites portions 3,12g (0,015 mole) de pentachlorure de phosphore finement pulvérisé, évaporer l'éther, reprendre le résidu par de la glace broyée. Un produit solide apparaît, le recueillir, le rincer abondamment à l'eau, laver au bicarbonate de soude en solution aqueuse concentrée, puis de nouveau rincer abondamment à l'eau, sécher, puis distiller le précipité.

$Eb_{15} = 255^{\circ}C$ $F = 205^{\circ}C$ (benzène-chloroforme 50:50)

Litt (35) $F = 205^{\circ}C$

ANALYSE $C_{14} H_{12} F N O$

Calc% C.73,36 H.5,24 F.6,16

Tr. 73,30 5,20 6,05

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

$NHCOCH_3$ 3240-1660 cm^{-1} substitution para 820 cm^{-1}

AMINO -4 FLUORO -4' BIPHENYLE (XXI)

Préparer 25 ml d'alcali (CLAISEN) de la façon suivante : 31 ml d'eau, 44g de potasse, et 125 ml d'éthanol. Dissoudre immédiatement 0,01 mole (2,29g) d'acétamido -4 fluoro -4' biphényle.

Porter au reflux 3 heures, verser sur glace, évaporer le méthanol, extraire l'amine à l'éther, sécher les extraits étherés sur sulfate de sodium anhydre, évaporer l'éther, distiller le résidu.

$Eb_{II} = 188^{\circ}C$ huile incolore qui se fige à température ordinaire
 $F = 122^{\circ}C$ (éthanol) Litt (10) = $120^{\circ}C$

ANALYSE $C_{12} H_{10} F N$

Calc% C.77 H.5,34 N.7,48 (discordance des
 Tr. 76,75 5,38 8,04 résultats imputable à l'amine)

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

NH_2 3410 cm^{-1} 2S 815 cm^{-1}

OBTENTION DU DIFLUORO -4, 4' BIPHENYLE (XXII)

Ce para-difluorobiphényle est obtenu par trois synthèses différentes en traitant les amines (XXI), (IV), (XXIII) (*voir le tableau IV*) et en utilisant la diazotation des fluoborates (*SCHIEMANN*).

TRAITEMENT DE LA BENZIDINE (XXIII)

Dissoudre 4,6g (0,025 mole) de benzidine sèche dans 15 ml d'acide chlorhydrique concentré et 15 ml d'eau, diazoter par une solution de 3,5 g de nitrite de sodium dans 6 ml d'eau. Agiter en maintenant le mélange à 0°C par addition de glace (20g).

Filtrer à ce niveau le milieu réactionnel, **recueillir** le filtrat, amener de nouveau la solution à 0°C pendant l'addition du fluoborate de sodium (8,5g) dans 15 ml d'eau glacée.

Recueillir le fluoborate diazoïque qui précipite, par filtration sur Büchner.

Laver successivement ce précipité par : le méthanol froid, l'éther, l'éther froid et sec.

Sécher ensuite sous vide dans un dessiccateur sur potasse. Soumettre ensuite ce fluoborate à une pyrolyse sous vide entraîner le liquide noir résultant après alcalinisation, à la vapeur d'eau, extraire les eaux d'entraînement au chloroforme, neutraliser les extraits organiques, les sécher, évaporer le solvant.

Distiller le résidu, produit incolore.

$Eb_{20} = 137^{\circ}C$ $F = 92^{\circ}C$ Litt (I) $F = 93^{\circ}C$

Recristallise de l'hexane en paillettes blanches d'odeur forte et d'aspect nacré.

ANALYSE $C_{12} H_8 F_2$

Calc% C.75,78

Tr. 76,10

Spectre IR (*en suspension dans l'huile de vaseline*)

Identique aux spectres IR des deux difluorobiphényles qui suivent.

TRAITEMENT DES AMINES (XXI) et (IV) (Tableau IV)

Procéder de façon identique au traitement de l'amino -4 biphényle pour obtenir le dérivé fluoré correspondant en employant des quantités semblables.

Le fluoborate diazoté obtenu est stable (*décomposition* 140°C) et peut par conséquent être séché sous vide dans un dessiccateur et sur potasse.

Paillettes nacrées sublimables blanches.

$\text{Eb}_{15} = 140^{\circ}\text{C}$ $\text{F} = 92^{\circ}\text{C}$ (*hexane*) Litt (I) $\text{F} = 93^{\circ}\text{C}$

ANALYSE $\text{C}_{12} \text{H}_8 \text{F}_2$

Calc% C. 75,78

Tr. 76,00

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

1895-1615-1590-1500-1395-1320-1240-1160-1110-1015-1005-800 cm^{-1}

Substitution para 820 cm^{-1}

Spectre R.M.N. (*CD Cl_3*)

2 Protons 3 et 5 ortho du fluor 7,20 ppm

2 Protons 3 et 6 méta du fluor 7,55 ppm

Les spectres RMN provenant des amines (XXI, IV, XXIII) sont identiques.

BROMO -4 FLUORO -4' BIPHENYLE (XXIV)

A une suspension de 0,045 mole de fluoro -4 biphényle soit 7,74g dans 20 ml d'acide acétique contenant 100 mg de chlorure ferrique, ajouter rapidement 4,5 ml de brome. Ajouter une solution bisulfite, puis neutraliser à la soude à 10%, extraire au chloroforme, laver à l'eau, sécher les extraits organiques sur sulfate de sodium, évaporer le solvant et distiller le résidu.

$\text{Eb}_{12} = 155^{\circ}\text{C}$ $\text{F} = 98^{\circ}\text{C}$ (*hexane*) aiguilles incolores

Litt (I9) $\text{F} = 98^{\circ}\text{C}$

ANALYSE $C_{12} H_8 F Br$

Calc% C.57,37 H.3,18 Br.31,87

Tr. 57,64 3,32 31,76

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

2S, substitution para- 820 cm^{-1} -CX 1100-1005 cm^{-1}

Spectre R.M.N. ($CD\ Cl_3$)

2 protons en ortho du fluor 3 et 5 à 7,5 ppm.

Un massif aromatique entre 7,3 et 7,7 ppm correspondant à 6 protons.

Il est possible de conclure à une disubstitution para.

OXYDATION DU BROMO -4 FLUORO -4' BIPHENYLE.

Cette oxydation apporte une preuve de constitution, procéder de manière identique à l'oxydation employée pour caractériser les dérivés fluorés nitrés précédent.

Poudre blanche F = 251°C (*benzène*) Litt F = 251-252°C

ANALYSE $C_7 H_5 Br O_2$

Calc% C.41,79 H.2,48

Tr. 41,80 2,60

Spectre IR (*Kbr*)

COOH 1685 cm^{-1}

Spectre identique à celui obtenu pour un échantillon de référence.

ACETYL -4 FLUORO -4' BIPHENYLE (*Magnésien*)

Equiper un appareil pour la réaction de GRIGNARD et introduire :

-0,06 atome-gramme de magnésium (1,5g) dans 20 ml d'éther sec, additionner de façon progressive avec 852 mg, (0,06 mole) d'iodure de méthyl dans 25 ml d'éther anhydre. Lorsque le magnésium a réagi, ajouter 40 ml de benzène sec.

Distiller du mélange résultant 20 ml de solvant.

Placer de nouveau au reflux le mélange réactionnel pendant 10 heures en lui adjoignant 0,03 mole (5,91g) de fluoro -4 biphénylcarbonitrile -4'.

Porter à 0°C la solution et ajouter goutte à goutte, 30 ml d'acide chlorhydrique 6N, puis de nouveau porter au reflux 24 heures.

Prélever la couche organique, épuiser la couche aqueuse à l'éther, rassembler les extraits organiques, neutraliser, sécher sur sulfate de sodium anhydre.

Distiller le résidu après évaporation du solvant.

$Eb_{I_2} = 190^{\circ}C$ $F = 100^{\circ}C$ (éthanol) $Rdt = 3,25g$ (51%)

ANALYSE C_{14} H_{11} FO

Calc% C.78,50 H.5,14 F.8,87

Tr. 78,75 4,96 9,10

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

CO 1680 cm^{-1} 2S 820 cm^{-1}

Spectre semblable à celui obtenu pour l'acétylène qui provient de l'acétylation directe suivant la méthode de FRIEDEL et CRAFTS.

Spectre R.M.N. (CD Cl_3)

Protons $COCH_3$	2,6 ppm	Spectre identique à celui obtenu pour l'acétylène provenant de l'acétylation directe.
2 protons 3 et 5	7,2 ppm	
2 protons 2 et 6	7,6 ppm	
2 protons 2' et 6'	7,7 ppm	
2 protons 3' et 5'	8,1 ppm	

Spectre caractéristique d'une disubstitution para, couplage FH en méta 5,5 Herz couplage FH en ortho 9 hertz.

Ce couplage est valable pour tous les dérivés du fluoro -4 biphényle.

SEMICARBAZONE DE L'ACETYLE PRECEDENT.

F = 257°C (éthanol) incolore

ANALYSE $C_{15} H_{14} F N O_3$

Calc% C. 66,42 H. 5,16

Tr. 66,35 4,95

HETEROCYCLES AZOTES DERIVES DE L'ACETYL -4 FLUORO -4' BIPHENYLE.

ACIDE (FLUORO -4 BIPHENYLE -4') -2 CINCHONINIQUE.

Placer au reflux 48 heures en changeant toutes les 6 heures le récipient réactionnel un mélange de :

300 mg d'acétyl -4 fluoro -4' biphényle, 5 ml d'éthanol et 350 mg d'isatine. Ajouter à cette solution 190 mg de potasse pulvérisée dissoute dans un minimum d'eau. Verser sur glace, épuiser à l'éther la solution aqueuse afin de solubiliser la cétone qui n'a pas réagi.

Par acidification à l'aide d'acide acétique, apparition de microcristaux de couleur jaune -verdâtre.

F = 250°C (acide acétique) Rdt = 45%

ANALYSE $C_{22} H_{14} F N O_2$

Calc% C. 76,96 H. 4,98 N. 4,08

Tr. 76,77 4,32 4,32

(FLUORO -4 BIPHENYLYL) -4' QUINOLEINE -2

Obtenue par décarboxylation de l'acide cinchoninique précédent, par chauffage d'abord à la température ordinaire de cet acide puis par distillation sous vide. A partir de 4g d'acide cinchoninique on obtient 1,4g de quinoléine.

F = 182°C (éther de pétrole)

ANALYSE $C_{21} H_{14} F N O_2$

Calc%	C.82,28	H.4,68	N.4,68
Tr.	82,52	4,89	4,94

FLUORO -4 BIPHENYLECARBOXAMIDE -4'

Placer une heure au reflux un mélange de 1g de chlorure d'acide (XXVIII) dans 20 ml de tétrachlorure de carbone, par refroidissement l'amide cristallise.

Paillettes cotonneuses blanches. Les recueillir et les sécher.

F = 101°C (éthanol) Rdt = quantitatif

ANALYSE $C_{13}H_{10}FN O$

Calc%	C.72,52	H.4,65	N.6,51
Tr.	72,33	4,74	6,51

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

CO 1650 cm^{-1} NH2 3400 -3170 cm^{-1} 2S 830 cm^{-1}

FLUORO -4 BIPHENYLECARBONITRILE -4' (XXVI)

Corps qui sont préparés par deux voies différentes.

METHODE I

Dans un ballon à distiller introduire rapidement un mélange de 10g de fluoro -4 biphenylecarboxamide -4' et 10g d'anhydride phosphorique.

Placer rapidement la poudre hygroscopique dans l'appareil de distillation, chauffer progressivement à l'aide d'un bain d'alliage de WOOD pour atteindre 240°C, température de fusion complète de l'amide, réduire ensuite la température puis distiller sous vide.

Eb₁₂ = 190°C Rdt = 3,7g (50%) F = 110°C (éthanol)

ANALYSE $C_{13}H_8FN$

Calc%	C.79,18	N.4,06
Tr.	79,45	4,12

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

CN 2220 cm^{-1} 2S 820 cm^{-1} (*identique au nitrile qui va suivre*)

METHODE II -

Dissoudre 4,16g de Bromo -4 fluoro -4' biphényle (XXIV) dans 5 ml de pyridine.

Additionner cette solution avec 3,94g de cyanure cuivreux (0,019 mole) .

Placer le mélange au reflux 12 heures dans un bain d'alliage de WOOD, continuer par des traitements identiques à ceux utilisés pour l'obtention du fluoro -4 biphénylcarbonitrile -2'.

$\text{Eb}_{12} = 187^{\circ}\text{C}$ $\text{F} = 111^{\circ}\text{C}$ (*éthanol*) Rdt = 3g (63%)

ANALYSE $\text{C}_{13} \text{H}_8 \text{F N}$

Calc%	C.79,18	H.4,06	N.7,10
-------	---------	--------	--------

Tr.	79,18	3,96	7,22
-----	-------	------	------

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

CN 2220 cm^{-1} 2S 820 cm^{-1} identité avec le nitrile ci-dessous.

ACIDE FLUORO -4 BIPHENYLECARBOXYLIQUE -4' (XXVII)

Cet acide est synthétisé par deux manières :

A) Oxydation de l'acétyl (XVIII) par la méthode de COULSON selon la technique.

Ajouter goutte à goutte 7,8g de brome à une solution de 7g de soude dans 35 ml d'eau. Maintenir le mélange au dessous de 10°C . La solution obtenue est de couleur jaune citron, coloration qui correspond à la formation d'hypobromite de sodium. Lorsque l'addition du brome est terminée, verser en une seule fois un mélange de 2,14g (0,01 mole) d'acétyl -4 fluoro -4' biphényle dissous dans 25 ml de dioxane. Agiter une heure à température ordinaire, porter au bain-marie 4 heures.

Traiter le mélange à froid par une solution de bisulfite de sodium à 20%.

Ajouter au mélange précédent 170 ml d'eau, puis évaporer 80 ml de la solution ainsi obtenue.

Verser le produit résultant sur de l'acide chlorhydrique additionné de glace, l'acide apparaît, le sécher après filtration.

(cristaux blanc floconneux) $F = 251^{\circ}\text{C}$ (éthanol) Rdt = 1,50g (69%)

Litt (36) $F = 236^{\circ}\text{C}$.

ANALYSE $\text{C}_{13} \text{H}_9 \text{F O}_2$

Calc% C.72,22 H. 4,16

Tr. 71,96 4,33

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

COOH 1690 cm^{-1} 2S 820 cm^{-1}

Identité spectrale avec l'acide provenant de l'hydrolyse du nitrile (XXVI)

B) A une solution de 40 ml d'acide acétique, 30 ml d'acide sulfurique et 25 ml d'eau, ajouter le fluoro -4 biphénylecarbo-nitrile -4' précédemment obtenu.

Porter 8 heures au reflux, diluer cette solution avec un égal volume d'eau, un précipité blanc apparaît, le recueillir, puis le sécher.

$F = 237^{\circ}\text{C}$ (éthanol)

ANALYSE $\text{C}_{13} \text{H}_7 \text{F O}_2$

Calc% C.72,22 H.4,16

Tr. 71,70 4,10

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

Identité spectrale avec l'acide ci-dessus.

COOH cm^{-1} - 1690

CHLORURE DE L'ACIDE FLUORO -4 BIPHENYLECARBOXYLIQUE -4' (XXVIII)

Mettre en présence dans un vase réactionnel protégé de l'humidité ambiante par une garde à chlorure de calcium, et en captant l'acide chlorhydrique gazeux par un piège à eau :

14,45g soit (0,066 mole) de l'acide fluoro -4 biphényle-carboxylique -4' (XXVII), dans 12,5 g de chlorure de thionyle fraîchement distillé sur 2 ml de quinoléine.

Ajouter 50 ml de benzène, puis porter le tout au bain-marie 6 heures, évaporer le solvant avec le chlorure de thionyle, distiller ensuite le résidu.

$Eb_{I3} = 194^{\circ}C$ $F = 230^{\circ}C$ (CCl_4) $Rdt = 10$ g (66%)

ANALYSE C_{13} H_8 F O Cl

Calc% C.66,64 H.3,41

Tr. 66,36 3,82

DERIVES CARACTERISTIQUES DE L'ACIDE FLUORO -4 BIPHENYLECARBOXYLIQUE -4'.

FLUORO -4 BIPHENYLECARBOXILATE -4' D'ETHYL

Préparer une solution de (0,02 mole) 4,32g d'acide fluoro -4 biphenylecarboxylique -4' dans 40 ml d'éthanol absolu.

(Distillation sur chaux vive deux fois, puis une fois sur calcium).

Ajouter à cette solution 8 gouttes d'acide sulfurique à 99% et 40 ml de benzène sec (séché sur sodium).

Porter le tout au reflux 48 heures, en distillant toutes les 6 heures l'azéotrope formé. Ajouter une quantité égale du mélange (50/50 éthanol absolu, benzène sec) à celle qui est retirée, veiller à protéger de l'humidité ambiante toutes les opérations. Verser sur glace le mélange, extraire au benzène la solution aqueuse obtenue, neutraliser les extraits par de la soude aqueuse à 10%, sécher sur sulfate, évaporer, et distiller l'huile résiduelle.

$Eb_{I2} = 150^{\circ}C$ $F = 63^{\circ}C$ $Rdt = 70\%$

ANALYSE C_5 H_{13} F O_2

Calc% C.73,77 H.5,35

Tr. 74,10 5,09

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

$COOC_2H_5$ 1715 cm^{-1} substitution para 825 cm^{-1}

HYDRAZIDE DE L'ACIDE FLUORO -4 BIPHENYLECARBOXYLIQUE -4'

Porter au reflux 3 heures 8,5g (0,035 mole) de fluoro -4 biphénylcarboxylate d'éthyl -4' avec 5,1g d'hydrazine à 98%, évaporer l'excès d'alcool, verser sur eau glacée, un précipité constitué d'aiguilles soyeuses incolores apparaît, filtrer, sécher.

F = 130 PC (éthanol)

ANALYSE $C_{13} H_{11} N_2 O$

Calc% H.5,21 N.13,27

Tr. 4,90 12,95

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

NH2 3310 cm^{-1} et 3195 cm^{-1} CONH 1660 cm^{-1} substitution para 820 cm^{-1}

PHENYLE -I (FLUORO -4 BIPHENYLE -4') -4 SEMICARBAZIDE

Dissoudre dans 50 ml de benzène sec 5,25g (0,025 mole) d'hydrazide et 3g d'isocyanate de phényle. Chauffer au bain marie pendant 30 minutes, laisser refroidir, essorer F = 245°C (éthanol)

ANALYSE $C_{20} H_{16} N_3 O_2 F$

Calc% C.68,76 H.4,58 N.12,03

Tr. 68,90 4,82 11,91

PHENYLE -I (FLUORO -4 BIPHENYLE -4') -4 THISEMICARBAZIDE.

Employer la technique précédente avec 5,25g (0,025 mole) d'hydrazide et 3,37g (0,025 mole) d'isocyanate de phényle dissous dans 50 ml de benzène sec.

F = 196°C (éthanol)

ANALYSE $C_{20} H_{16} N_3 F O S$

Calc% C.65,76 H.4,38 N.11,50

Tr. 66,00 4,50 11,80

BENZOYL -4 FLUORO -4' BIPHENYLE (XXIX)

Corps obtenu par trois synthèses différentes :

a) METHODE D'ACYLATION DIRECTE.

Opérer avec des quantités identiques et par la même méthode que pour l'obtention de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle (*méthode de PERRIER*)

$Eb_{I2} = 250^{\circ}C$ $F = 113^{\circ}C$ (*éthanol*) Fines aiguilles soyeuses blanches.

ANALYSE $C_{19} H_{13} F O$

Calc% C. 82,60 H. 4,77

Tr. 82,46 4,83

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

$CO \ 1650 \ cm^{-1}$ (*Spectre identique à ceux des deux benzoyles suivants*).

b) ACTION DU CHLORURE DE L'ACIDE FLUORO -4 BIPHENYLE CARBOXYLIQUE -4' SUR DU BENZENE SEC.

Additionner par petites portions à 7,5g de Cl_3Al , 11,3g du chlorure d'acide (XXVIII) dans 50 ml de benzène sec déthiophéné.

Cette addition terminée, porter le mélange au reflux 24 heures, évaporer le solvant, reprendre le résidu par de la glace en milieu chlorhydrique, extraire au chloroforme, neutraliser la couche organique par des lavages successifs abondant à l'eau, à la soude en solution aqueuse à 20%, puis à l'eau de nouveau.

Sécher sur sulfate, évaporer le solvant, distiller le résidu.

Rdt = 25% $Eb_{I5} = 260^{\circ}C$ $F = 113^{\circ}C$ (*éthanol*) fines aiguilles blanches.

ANALYSE $C_{19} H_{13} F O$

Calc%	C.82,60	H.4,77
-------	---------	--------

Tr.	82,50	4,68
-----	-------	------

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

Identique au benzoyle précédent.

c) ACTION DU BROMURE DE PHENYL -MAGNESIUM SUR LE
FLUORO -4 BIPHENYLE CARBONITRILE -4'.

Dans un appareillage d'utilisation courante pour la réaction de GRIGNARD et sous azote introduire :

0,06 atome-gramme de magnésium (*I,5g*) dans 20 ml d'éther anhydre.

Lorsque le magnésium a totalement réagi, ajouter au mélange réactionnel 40 ml de benzène sec, puis distiller 20 ml de solvant de la solution.

Placer la réaction au reflux après addition totale de 0,03 mole (*5,9Ig*) de fluoro -4 biphénylcarbonitrile -4', après 12 heures, refroidir le mélange à 0°C, et ajouter goutte à goutte avec précaution 30 ml d'acide chlorhydrique 6N, puis porter de nouveau au reflux 24 heures sous agitation.

Recueillir la couche organique, épuiser la couche aqueuse à l'éther, neutraliser par une solution concentrée de bicarbonate de soude, laver à l'eau, évaporer le solvant et distiller le résidu.

$Eb_{I2} = 255^{\circ}C$ F. $114^{\circ}C$ (*éthanol*) Rdt = 30 à 40%

Le point de fusion mélangé de ces trois isomères benzoylés d'origine différente ne présente par d'abaissement notable de la température.

F = $113^{\circ}C$

ANALYSE C_{19} H_{13} FO

Calc%	C.82,60	H.4,77
-------	---------	--------

Tr.	82,45	4,65
-----	-------	------

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

Ar- CO - Ar 1650 cm^{-1}

OXIME DU BENZOYL -4 FLUORO -4' BIPHENYLE

Dissoudre 5,52g (0,02 mole) du dérivé benzoylé (XXIX) et 3,90g (0,055 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 10 ml d'éthanol contenant 2,8 ml de pyridine.

Porter 3 heures au reflux, évaporer le solvant, reprendre le résidu à l'eau puis recueillir le précipité.

Rdt = 30% F = 108°C (éthanol)

ANALYSE C₁₉ H₁₄ F N O

Calc% C.82,90 H.5,09

Tr. 82,53 5,37

FLUORO -4 PROPIONYL -4' BIPHENYLE

Ce dérivé est obtenu par une méthode identique à celle utilisée pour l'obtention de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle (XVIII) (Méthode de PERRIER).

Rdt = 78% Eb₁₂ = 192°C F = 88°C (éthanol)

ANALYSE C₁₅ H₁₃ F O

Calc% C.78,74 H.5,70

Tr. 78,60 5,60

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

CO 1685 cm⁻¹ Substitution Para 820 cm⁻¹

SEMICARBAZONE DE LA CETONE PRECEDENTE

F = 235°C (éthanol)

ANALYSE C₁₆ H₁₆ F N₃ O

Calc% C.67,36 H.6,66 N.14,73

Tr. 67,65 6,20 14,75

THIOSEMICARBAZONE

F = 198°C (*éthanol*)

	ANALYSE C ₁₆ H ₁₆ N ₃ F S			
Calc%	C.63,68	H.5,31	N.13,95	
Tr.	64,02	5,41	13,75	

FLUORO -4 PROPYL -4' BIPHENYLE

Obtenu par réduction du dérivé propionylé précédent par la réaction de CLEMMENSEN et de la façon ordinaire.

F = 148°C (*éthanol*) Rdt = 40%

	ANALYSE C ₁₅ H ₁₅ F	
Calc%	C.84,11	H.7
Tr.	84,02	6,85

Spectre IR (*Kbr*)

C₃H₇ 2940 - 2910 - 2860 cm⁻¹

FLUORO -4 PHENACETYL -4' BIPHENYLE

Ce dérivé est obtenu par une méthode identique à celle utilisée pour l'acétylation du fluoro -4 biphényle.

F = 146°C (*éthanol*)

	ANALYSE C ₂₀ H ₁₅ F O	
Calc%	C.82,75	H.5,17
Tr.	82,83	5,18

CYCLOHEXYL -4 FLUORO -4' BIPHENYLE

Obtenu de la même manière que précédemment à partir du bromure de cyclohexyle, ce dérivé est liquide et de couleur rubis.

$E_{b_{I2}} = 270^{\circ}C$ Rdt = 42%

ANALYSE $C_{18} H_{19} F$

Calc% C.85,03 H.7,48

Tr. 85,05 7,80

FLUORO -4 BIPHENYLECARBALDEHYDE -4' (XXX)

Cet aldéhyde est préparé par deux synthèses différentes :

a) METHODE DE GATTERMANN (MODIFIEE PAR BERT) (23)

Dans un générateur gazeux, introduire : 6g (0,02 mole) d'acide formique à 98%. Additionner à cet acide goutte à goutte 23g de chlorhydrate sulfurique.

Soumettre au courant gazeux de ce générateur 120 ml de benzène sec contenant 0,195 mole (33,5g) de fluoro -4 biphényle, 45g de chlorure d'aluminium et 6g de chlorure cuivreux fraîchement fondu et broyé.

Maintenir 8 heures le courant gazeux à travers cette suspension.

Verser sur glace le mélange réactionnel, filtrer le précipité qui apparaît, agiter énergiquement le filtrat. Recueillir la solution benzénique, l'additionner lentement à une solution aqueuse concentrée de 250 ml de bisulfite de sodium.

Maintenir à saturation par addition de cristaux de bisulfite de sodium.

Rassembler la couche organique qui contient la combinaison bisulfite, après filtration du mélange et la laver à l'eau. Diluer cette couche organique avec 400 ml de benzène et verser dans une solution saturée de 250 ml de bicarbonate de sodium. Agiter le mélange réactionnel 2 heures au reflux, ajouter de temps en temps des morceaux de carbonate de sodium solide afin de maintenir la solution basique.

Séparer la couche organique, sécher sur sulfate, réduire le solvant à 50 ml par évaporation.

L'addition à froid d'éther de pétrole, provoque une précipitation abondante.

Cristaux blancs Rdt = 36% F = 76°C (hexane -éther de pétrole, 50/50).

ANALYSE $C_{13} H_9 F O$

Calc% C. 78 H. 4,50

Tr. 78,04 4,48

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

CHO 1700 cm^{-1} 2S 820 cm^{-1}

b) METHODE DE STEPHEN

PREPARATION DU CATALYSEUR.

Le succès de cette réaction dépend de la qualité du catalyseur.

Le préparer en mettant en présence 102g (*1 mole*) d'anhydride acétique séché sur chlorure de calcium et fraîchement distillé.

Ajouter 113g (*0,05 mole*) de chlorure stanneux, refroidir le mélange exothermique, laisser réagir 1 heure 30, filtrer la poudre blanche du précipité en suspension, le laver avec 200 ml d'éther sec, puis placer cette poudre dans un dessiccateur sous vide et sur potasse.

METHODE PROPREMENT DITE.

Mettre en présence dans un récipient muni d'une agitation (*0,04 mole*) 7,6g de chlorure stanneux fraîchement préparé et 200 ml d'éther séché sur sodium et saturer pendant 3 heures le mélange par un dégagement d'acide chlorhydrique gazeux sec.

Lorsque le chlorure stanneux forme une couche visqueuse inférieure, arrêter le dégagement gazeux (*2 heures environ*), et introduire 3,94g (*0,02 mole*) de fluoro -4 biphénylecarbonitrile -4' dans 20 ml d'éther sec, le mélange est soumis à nouveau à la saturation de l'acide chlorhydrique gazeux sec, pendant 1 heure avec agitation vigoureuse.

Abandonner ensuite la solution une nuit afin de permettre la disparition complète de l'aldimine chlorostanneux.

Décanter la solution étherée, rincer le solide à l'éther sec, soumettre le précipité à l'entraînement à la vapeur d'eau surchauffée, les eaux d'entraînement laissent apparaître à froid des paillettes incolores.

Rdt = 38% F = 75°C (*éthanol*)

ANALYSE C₁₃ H₉ F O.

Calc% C.78 H.4,50

Tr. 78,05 4,53

Spectre IR (en suspension dans l'huile de vaseline)

CHO 1700 cm⁻¹ Substitution para 820 cm⁻¹

identité spectrale avec l'aldéhyde obtenu par la méthode de GATTERMANN.

SEMICARBAZONES.

DE L'ALDEHYDE SUIVANT GATTERMANN

Cristaux blancs F = 262°C (éthanol)

ANALYSE C₁₄ H₁₂ F N₃ O

Calc% C.65,36 H.4,66 N.16,34

Tr. 65,16 4,66 16,63

DE L'ALDEHYDE SUIVANT STEPHEN

Cristaux blancs F = 263°C (éthanol)

ANALYSE C₁₄ H₁₂ F N₃ O

Calc% C.65,36 H.4,66 N.16,34

Tr. 65,14 4,56 16,63

FLUORO -4 METHYL -4' BIPHENYLE

Effectuer la réduction du fluoro -4 biphenylecarbal-
déhyde précédent par la méthode de CLEMMENSEN, en partant de 2,60g
d'aldéhyde (0,014 mole) et avec des quantités identiques à celles
utilisées pour l'obtention de l'éthyl -4 fluoro -4' biphenyle.

Rdt = 60% Eb₁₅ = 135°C F=78°C (éthanol)

ANALYSE $C_{13} H_{11} F$

Calc% C.83,87

Tr. 84,16

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

Substitution para 805 -1500 cm^{-1}

ACIDE β (FLUORO -4 BIPHENOYL) -4' PROPIONIQUE (XXVI)

Introduire dans 10 ml de nitrobenzène sec et fraîchement distillé 17g (0,1 mole) de fluoro -4 biphényle et 16g (0,12 mole) de $Cl_3 Al$ anhydre, porter le mélange réactionnel à 0°C et ajouter 12g (0,12 mole) d'anhydride succinique par petites quantités. Abandonner la réaction à température ordinaire en agitant pendant 60 heures. Verser ensuite sur glace additionnée d'acide chlorhydrique, recueillir la couche organique, épuiser la couche aqueuse au nitrobenzène, puis entraîner le solvant à la vapeur d'eau. Le nitrobenzène entraîné il apparaît des paillettes à aspect de mica, les recueillir de la solution froide par filtration, les dissoudre dans la soude aqueuse à 20% et à chaud.

Filtrer à nouveau et soumettre le filtrat à une acidification pour obtenir l'acide libre.

Paillettes blanches nacrées F = 174°C Rdt = 42%

ANALYSE $C_{16} H_{13} F O_3$

Calc% C.70,58 H.4,77

Tr. 70,80 4,60

Spectre IR (*en suspension dans l'huile de vaseline*)

COOH 1700 cm^{-1} CO 1685 cm^{-1}

ACIDE γ (FLUORO -4 BIPHENYLLYL) -4' BUTYRIQUE (XXXII)

Dissoudre au reflux un mélange de 0,02 mole (5,44g) de l'acide (XXXI) précédent, 9,6g de zinc amalgamé, 14 ml d'acide chlorhydrique pur, 6 ml d'eau, et 20 ml de xylène. Placer au reflux le mélange réactionnel 72 heures, avec addition de 3 ml d'acide chlorhydrique toutes les 6 heures.

Décanter la solution froide, épuiser au benzène la couche aqueuse, réunir les extraits organiques, les laver abondamment à l'eau, sécher sur sulfate, évaporer le solvant et distiller.

$Eb_{I2} = 230^{\circ}C$ $F = 150^{\circ}C$ (éther de pétrole-hexane 50/50).

ANALYSE $C_{16} H_{15} F O_2$

Calc% C. 74,41 H. 5,81 F. 7,37

Tr. 74,10 -5,85 7,41

Spectre IR (en suspension dans l'huile de vaseline)

COOH 1710 cm^{-1}

OXO -I (PARA-FLUOROPHENYL) -7, TETRAHYDRONAPHTALENE -I,2,3,4. (XXXIII)

Cette tétralone s'obtient par deux voies synthétiques différentes :

a) PAR CYCLODESHYDRATATION DE L'ACIDE (FLUORO -4 BIPHENYLYL) -4' BUTYRIQUE

Dans un récipient muni d'une agitation, introduire 12 ml d'acide phosphorique et lui ajouter, en petites portions, en refroidissant, 15g d'anhydride phosphorique, porter le mélange à $110-120^{\circ}C$, 8 heures en agitant.

Stabiliser la température, à $100^{\circ}C$, ajouter en une seule portion 5,5g de l'acide (XXXII) maintenir cette température pendant 5 minutes, avec une vigoureuse agitation. Le mélange réactionnel étant à $50^{\circ}C$, détruire l'acide polyphosphorique par de la glace, extraire au chloroforme, laver à l'eau et avec une solution de soude à 10%, terminer par un lavage à l'eau, sécher sur chlorure de calcium, évaporer le solvant, distiller le résidu.

$Eb_{I2} = 210^{\circ}C$ $F = 70^{\circ}C$ (éther de pétrole) Rdt = 36%

ANALYSE $C_{16} H_{13} F O$

Calc% C. 80 H. 5,41

Tr. 79,83 5,35

Spectre IR (en suspension dans l'huile de vaseline)

CO 1680 cm^{-1}

b) PAR CYCLISATION DU CHLORURE DE L'ACIDE~~X~~(FLUORO -4 BIPHENYLYL) -4' BUTYRIQUE

Mettre en présence 0,04 mole (10,32g) de l'acide (XXXII) avec 4 ml (0,054) mole de chlorure de thionyle.

Porter l'huile résiduelle à 0°C et l'additionner de 35 ml de sulfure de carbone, ajouter en même temps en une seule fois 6g (0,046 mole) de Cl_3Al finement broyé. Maintenir la réaction sous agitation et au reflux pendant 48 heures, évaporer ensuite le sulfure de carbone, puis détruire par de la glace le résidu.

Extraire au chloroforme, neutraliser à la soude à 20% et pratiquer le traitement ordinaire.

$\text{Eb}_{15} = 217^\circ\text{C}$ Rdt = 32% F = 71°C (éther de pétrole)

ANALYSE $\text{C}_{16} \text{H}_{13} \text{F O}$

Calc% C.80 H.5,41

Tr. 79,70 5,20

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

Spectre identique au précédent.

ACIDE (PARA-FLUOROPHENYL -2) NAPHTO a, DIHYDRO -5,6 ACRIDINE

Dissoudre à 0,01 mole (2,40g) de tétralone (XXXIII) dans 5 ml d'éthanol, ajouter à cette solution 1,7g (0,012 mole) d'isatine dans 15 ml d'éthanol et 1g de potasse dissoute dans le minimum d'eau. Porter le mélange total au reflux 50 heures, extraire ensuite à l'éther la cétone qui n'a pas réagi.

Acidifier à l'acide acétique la solution aqueuse, un précipité jaune apparaît, qui est recueilli par filtration.

Rdt = 52% F = 280°C (Acide acétique)

ANALYSE $\text{C}_{22} \text{H}_{16} \text{N O}_2$

Calc% C.80,98

Tr. 80,75

ETHYL -4 FLUORO -4' BIPHENYLE.

Par réduction de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle selon la méthode de CLEMMENSEN opérer comme suit :

Préparer l'amalgame réducteur par une mise en présence avec agitation de 6g de zinc en limaille, 600mg de chlorure mercurique et 10 ml d'eau avec 0,4 ml d'acide chlorhydrique concentré.

Recueillir la phase aqueuse par décantation, l'amalgame restant est utilisé pour réduire 2,99g d'acétyl -4 fluoro -4' biphényle (0,014 mole) en ajoutant 3,5 ml d'eau et 10 ml de toluène, porter le mélange total au reflux 50 heures en ajoutant toutes les 10 heures 6 ml d'acide chlorhydrique concentré.

Recueillir la phase organique, extraire la couche aqueuse au toluène, neutraliser les extraits toluéniques à la soude à 10%, laver à l'eau, sécher, évaporer le solvant et distiller le résidu.

$Eb_{15} = 180^{\circ}C$ $F = 67^{\circ}C$ (éthanol)

ANALYSE C_{14} H_{13} F

Calc% C.84 H.6,50

Tr. 84,30 6,51

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

Substitution Para 820 cm^{-1}

(PARA - FLUOROPHENYLE) -7 QUINOLEINE (XXXVI)

Cette quinoléine est synthétisée par la méthode de SKRAUP (29-30) de la façon suivante. Mettre en contact 8g d'amino -4 fluoro -4' biphényle (IV), 7g de pentoxyde d'arsenic dans 10 ml de glycérine fraîchement distillée et anhydre.

Porter le mélange à $100^{\circ}C$ à l'aide d'un bain d'huile, cette température atteinte, ajouter en 30 minutes, 8 ml d'acide sulfurique, maintenir la température à $160^{\circ}C$ pendant 7 heures. Laisser ensuite refroidir le mélange, le verser sur glace, recueillir le précipité, le laver abondamment à l'eau, sécher.

Cristaux de couleur grise $F = 115^{\circ}C$ (éther de pétrole)

ANALYSE C_{15} H_{10} F N

Calc% C.80,71

Tr. 80,60

BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE I

=====

1. HOUBEN WEIL, V. 5 - 1962 - 222 - E. FORCHE -
2. G. BALZ, G. SCHIEMANN, BER. 60, 1186 (1927)
3. H. SUSCHITZKY, *Advances in fluorine chemistry* 4,I, (1965)
4. F. BELL, *J.Chem. Soc.* (1934), 835
5. H.H. HOGSON, S. BIRTWEL, J. WALKER, *J.Chem. Soc.* 770, (1941)
6. O.K. RICE, *Organic Reactions*, Vol V, A ROE, 198.
7. E. D. BERGMANN, S. BERKOVIC, *J. Org. Chem.* 26, 919 (1961)
8. E. D. BERGMANN, S. BERKOVIC, R. IKAN, *J. Amer. Chem. Soc.* 78
6037 (1956)
9. S. YASUDA, K. YAMANAKA, T. KURIHARA et N. SAITO, *Yakugaku Zasshi*,
88, (2) 209 (1968)
10. Th. VAN HOVE, *Bull. Sci. Acc. Roy. Belg.* 5 et 8, 505 (1922)
11. E. BERGMANN, H. HOFFMANN, D. WINTER, BER, 66, 46, (1933)
12. G.A. OLAH, M.W. MEYER, *J. Org. Chem* 28 (7) 1912 -4 (1963)
13. P.H. GORE, *Friedel-Crafts and related reactions* ed. G.A. OLAH
Interscience publishers inc. New-york (1964) Vol I,II,III.
14. W. BILTHEY, *J. Prakt. Chem.* 101,194, (1921)
15. N.P. BUU-HOI, P. CAGNIANT, *Bull Soc. Chim.* II, (5), 127, (1944)
16. ADAM, *Ann de Chim.* 15 , 226 (1888)
17. G. SCHIEMANN, W. ROSELIUS, BER. 62, 1805, (1929)
18. A. ROE, H.L. FLEISHMAN, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 509, (1947).

19. E.E.J. MARLER , TURNER E.E., *J. Chem. Soc.* 1359, (1931)
20. A. PAWLAT, J.A. OLAH, *J. Org. Chem.* 22, 879, (1957)
21. L.S. FOSDICK, E.E. CAMPAIGNE, *J. Amer. Chem. Soc.* 63, 974, (1941)
22. N.N.CROUSNE, *Organic réactions*, Vol (V) 290
GATTERMANN, *ANN.* 347, 347, (1906)
HEY, *J. Chem. Soc.* 2476 (1931)
23. M. LEONCE BERT, *C.R. Acad. Sci.* 221, 77, (1945)
24. E. MOSSETIG, *Organic réactions*, Vol (VIII) 246
25. E. CLEMMENSEN, *BER.* 46, 1837, (1913) Voir également *Organic réactions Vol (I) 155.*
26. D.H. HEY, R. WILKINSON, *J. Chem. Soc.* 1030, (1940)
27. M. MINSSEN GUETTE, M. DVOLAITZKY, J. JACQUES, *Bull. Soc. Chim.*
2111 (1968)
28. W. PFITZINGER, *J. Prakt. Chem.* 33, 100, (1886)
N.P. BUU HOI, *Bull Soc. Chim.* 629, (1956)
29. CHR. A. KNUEPPEL, *BER.* 29, 703, (1896)
30. R.H.F. MANSKE, M. KULKA, *Organic réactions*, Vol (VII) 59
31. A. ROE, H.L. FLEISHMAN, *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 509, (1947)
32. A. ROE, H.L. GRAHAM, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 6297, (1952)
33. E.D. BERGMANN, S. BERKOVIS, *J. Org. Chem.* 26, 923, (1961)
34. JONES, BRAKER, *Brevet U.S. Pt.* 922, 205
35. B.K. DIEP, N.P. BUU HOI, DAT XUONG, *J. Chem. Soc.* 2784, (1963)
36. B.J. BYRON, G.W. GRAY, R.C. WILSON, *J. Chem. Soc.* 840 (1966).

CHAPITRE II - LE FLUORO -2 BIPHENYLE.

METHODES D'OBTENTION DU FLUORO -2 BIPHENYLE

Afin d'obtenir un produit final exempt d'impureté avec un rendement optimum, on établit plusieurs protocoles de synthèses convergentes, qui permettent de choisir la meilleure méthode.

I) PAR NITRATION DIRECTE

Lors de la nitration du biphényle (*voir au chapitre I*) le produit liquide (XIV) est distillé. Le point d'ébullition de ce dérivé, s'étend sur une zone de température trop vaste (15-20°C) ce qui révèle pour ce dérivé un manque de pureté et la présence d'un mélange isomérique.

C'est seulement en prélevant les coeurs de distillation et en les soumettant à une réduction au fer que l'on obtient l'amino -2 biphényle (XV), qui dans ces conditions présente un point d'ébullition fixe $E_{b_{20}} = 175^{\circ}C$.

La diazotation du fluoborate de l'amine (XV) donne le sel diazoïque qui est recueilli, puis décomposé sous vide par pyrolyse pour donner le fluoro -2 biphényle.

Cette méthode est rémunératrice (45% en dérivé nitré (XIV)).

Mais le produit obtenu contient des impuretés et oblige à procéder à une élution sur colonne d'alumine neutre, pour posséder un spectre IR et des constantes physiques identiques aux deux fluoro - biphényles obtenus par les synthèses suivantes.

II) PAR LA FORMATION DE RADICAUX LIBRES

a- REACTION DE GOMBERG

Cette synthèse procure un produit d'une pureté supérieure à la méthode précédente.

Mais le rendement est plus faible.

Ainsi l'action du chlorhydrate diazoté (II) (*Tableau VIII*) sur le benzène déthiophéné, en présence d'acétate de sodium conduit au nitro -2 biphényle Rdt = (25%).

b - REACTION DE LA NITROSYLAMINE

Par action de vapeurs nitreuses sur l'ortho-nitro-acétamidobenzène on obtient le dérivé nitrosylaminé qui en présence de benzène déthiophéné et d'acétate de sodium conduit au nitro -2 biphényle avec un rendement supérieur à celui de la méthode précédente (35%).

Par ces deux méthodes, on isole un composé identique (IV) qui réduit par le fer donne l'amine (V) correspondante.

Cette amino -2 biphényle (V) est diazotée de la façon ordinaire, puis le sel diazoïque est décomposée par pyrolyse sous vide pour parvenir au fluoro -2 biphényle.

III) PAR OUVERTURE DE LA FLUORENONE.

Cette synthèse présente de nombreux avantages, facilités d'accès, rendement excellents, puretés du produit.

Cette technique décrite dans la littérature par CHAIX et ROCHEFOUET (2) est supérieure aux méthodes employées précédemment.

Les étapes synthétiques sont les suivantes :

a) Oxydation du fluorène en fluorènone (VIII) à l'aide de bichromate de sodium en milieu acétique.

b) Ouverture de la fluorènone (VIII) ou acide biphénylcarboxylique -2 (IX) par action de la soude dans le toluène au reflux.

c) Transformation de l'acide biphénylcarboxylique-2 (IX) en son chlorure au moyen de chlorure de thionyle.

d) Le chlorure de l'acide (IX) est mis en présence d'ammoniaque pour donner le biphénylcarboxamide -2 (XI).

e) Cet amide est soumis à une dégradation à l'aide d'hyprobromite de sodium, suivie d'un entraînement à la vapeur d'eau de l' amino -2 biphényle obtenue (XII) (Méthode d'HOFFMANN).

P.S. Un passage est possible de la fluorènone au biphénylcarboxamide -2 (XI) avec des rendements quantitatifs par traitement de la fluorènone à l'amidure de sodium.

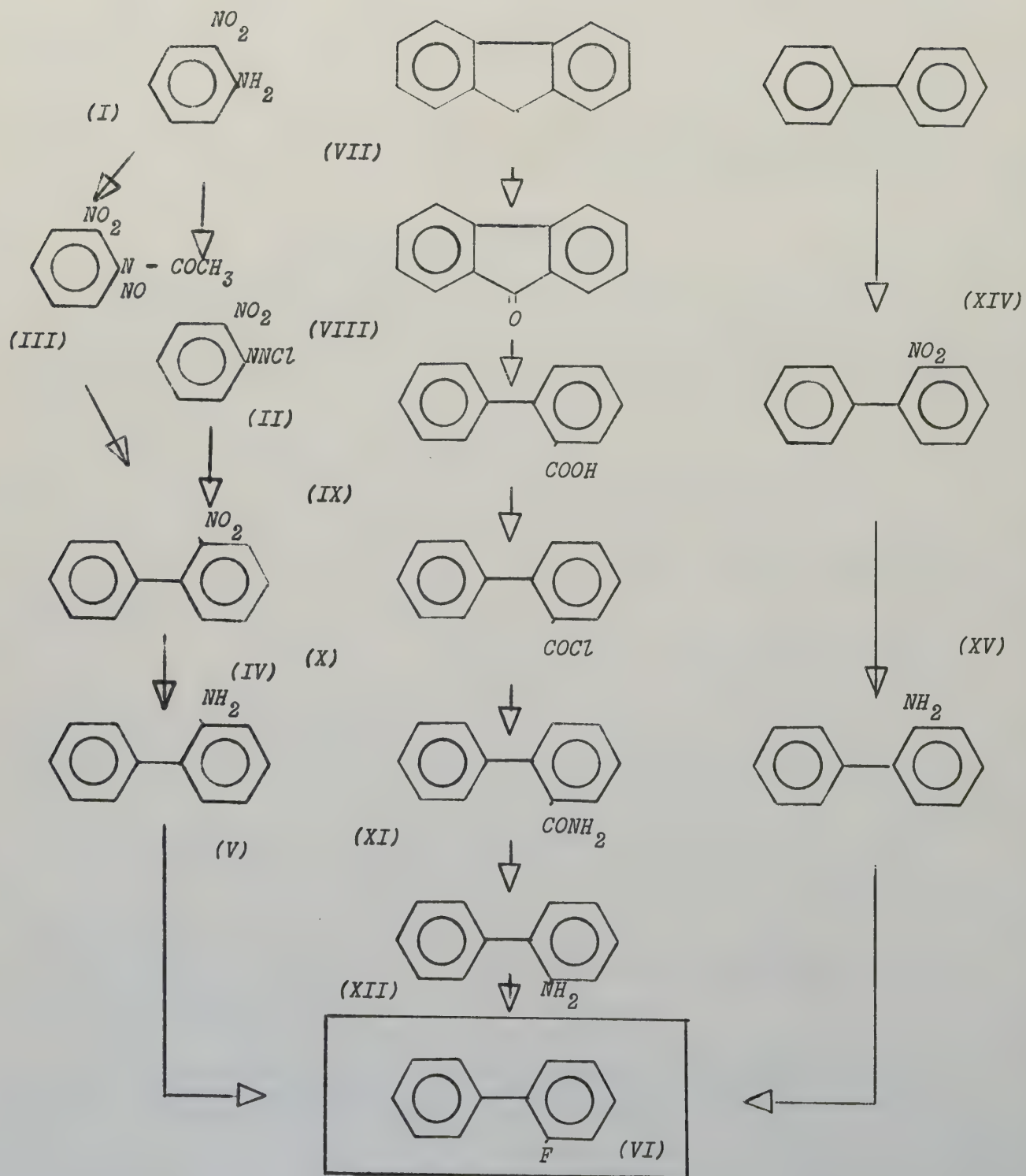
f) Les amines obtenues sont traitées par la méthode de BALZ et SCHIEMANN, les spectres des fluoro -2 biphényles ainsi obtenus sont superposables dans l'infra-rouge et ainsi prouvent leur identité.

Le spectre de référence caractéristique que publie OLAH (3) donne une bande spécifique qui identifie ce dérivé à 1105 cm^{-1}

Au laboratoire on obtient un pic à 1105 cm^{-1}

L'auteur admet plus ou moins 5% d'erreur.

TABLEAU VIII.



BROMATION ET ACYLATIONS DU FLUORO -2 BIPHENYLE (*Tableau IX*)

Le processus expérimental est identique à celui employé pour le fluoro -4 biphényle, voir à ce sujet le chapitre I, soit succinctement.

a) BROMATION

La preuve de la substitution du brome en -4 du fluoro -2' biphényle est établie grâce à l'oxydation du dérivé bromé (XVI), le bromo -4 fluoro -2' biphényle en acide para-bromobenzoïque (XVII)

Le traitement au cyanure cuivreux, en présence de pyridine du bromo -4 fluoro -2' biphényle donne le fluoro -2 biphényle-carbonitrile -4' (XVIII).

b- ACETYLATION.

La méthode d'acétylation directe de FRIEDEL-CRAFTS modifiée par PERRIER conduit au dérivé acétylé (XIX) l'acétyl -4 fluoro -2' biphényle.

Ce même dérivé (XIX) est obtenu par synthèse indirecte à partir du fluoro -2 biphénylcarbonitrile -4' (XVIII) par utilisation du magnésien.

La comparaison physique et chimique permet de conclure à leur identité.

c) ACIDE FLUORO -2 BIPHENYLE CARBOXYLIQUE -4' (XX)

Obtenu par deux synthèses différentes :

a) Par oxydation directe du dérivé acétylé (XIX) par l'hypobromite de sodium.

b) Par hydrolyse du fluoro -2 biphénylcarbonitrile-4' (XVIII) au moyen d'acide sulfurique.

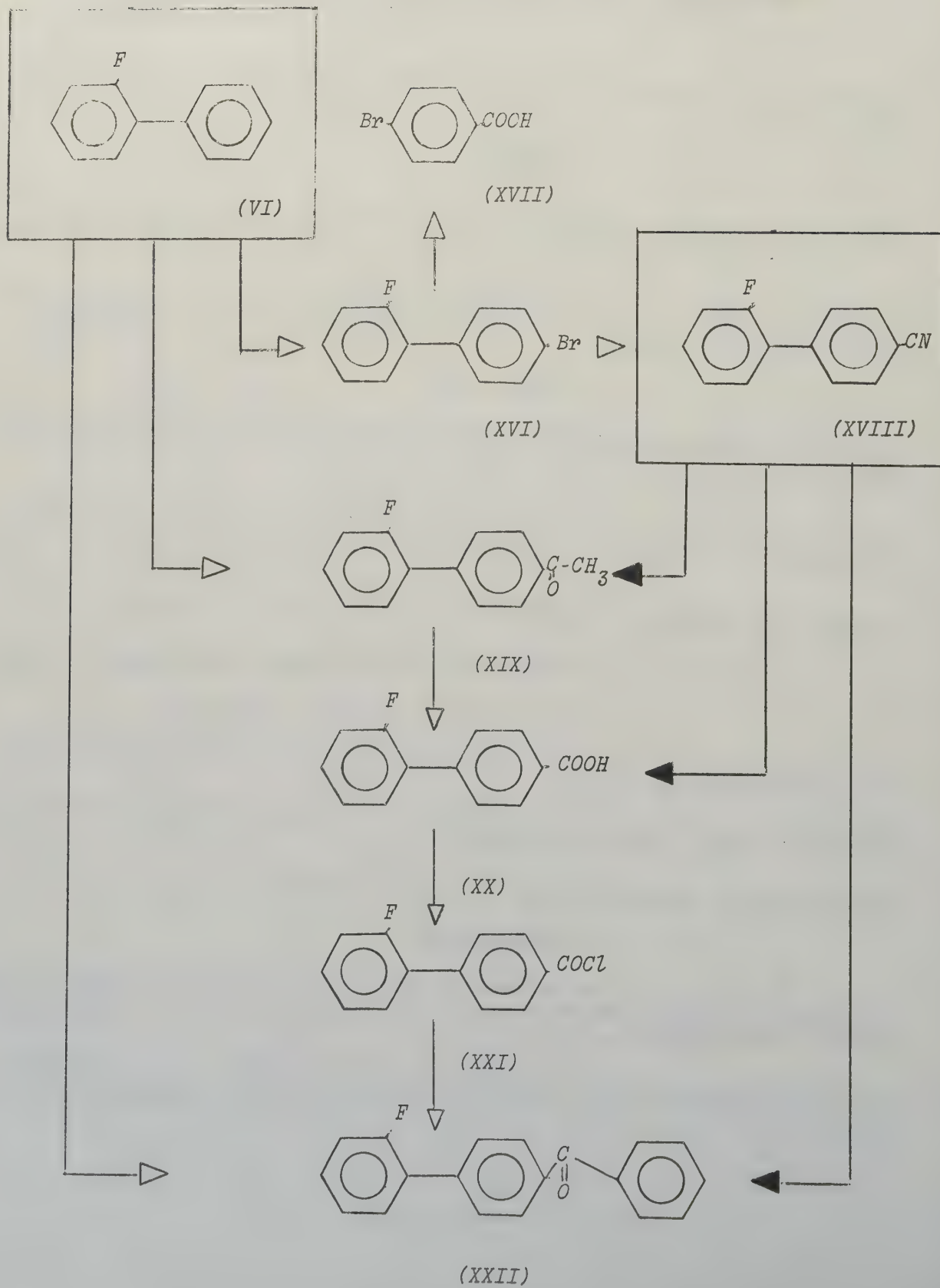
La comparaison physique et chimique de ces deux corps permet de conclure à leur identité.

d) BENZOYLATION

a) Par action directe du chlorure de benzoyle suivant la méthode de FRIEDEL-CRAFTS modifiée par PERRIER, qui donne l'ortho-fluorophényl -4 benzophénone (XXII).

b) Ce même dérivé benzoylé (XXII) est synthétisé d'une façon indirecte par action du bromure de phényl-magnésium sur le nitrile (XVIII).

TABLEAU IX



c) Une dernière méthode de synthèse indirecte pour l'obtention de ce dérivé benzoylé, permet grâce à l'action du chlorure de l'acide fluoro -2 biphénylcarboxylique -4' sur le benzène déthiophène en présence de chlorure d'aluminium, d'obtenir l'ortho fluoro-phényle -4 benzophénone.

La comparaison spectrale de ces trois benzoyles à permet de conclure à leur identité.

Spectres se recouvrant pic par pic.

PARTICULARITES INHERANTES A L'ACETYLATION DU FLUORO -2 BIPHENYLE

OBTENTION D'UN DERIVE DIACETYLE

A côté de l'acétyl -4 fluoro -2'biphényle est isolé un dérivé diacétylé, confirmation par les analyses.

Les dérivés diacétylés sont rarement obtenus en chimie aromatique par acétylation directe, mais déjà le biphényle se prêtait à cette disubstitution.

La séparation des deux dérivés obtenus (*mono et diacétylé*) se fait grâce à la distillation du fait de la différence des points d'ébullition.

Acétyl -4 fluoro -2' biphényle $Eb_{I_2} = 184^{\circ}C$

Diacétyl -4, X fluoro -2' biphényle $Eb_{I_2} = 220^{\circ}C$

Pour obtenir des dérivés diacétylés fluorés avec un maximum de rendement il faut employer :

Un excès de réactif (*chlorure d'acétylé et chlorure d'aluminium*) et augmenter le temps de reflux du mélange (24 heures).

PROCESSUS POUR DETERMINER LA DEUXIEME POSITION RECTIVE.

On peut affirmer en ce qui concerne cette molécule.

a) Qu'elle est diacétylée, ce que confirment les analyses.

La première position acylée se trouve en position -4.

La deuxième position reste à définir.

b) Cette molécule est fluorée, les microanalyses le confirme, fluor en position -2.

CONFIRMATION DE LA NON SUBSTITUTION DES TROIS SOMMETS EN ORTHO DE LA LIAISON MEDIANE DU BIPHENYLE.

Le fluoro -2 diacétyl -4', X biphényle est oxydé en diacide au moyen d'hypobromite de sodium. Ce diacide est caractérisé par les spectres infra-rouges.

$\text{COOH } 1690 \text{ cm}^{-1}$ et avec des analyses.

Ce diacide est soumis à une tentative de cyclisation au moyen de deux agents cyclisants différents, l'acide sulfurique, et l'acide polyphosphorique.

Si l'une des deux fonctions acide est située en ortho de la liaison médiane du biphényle elle doit permettre la cyclodeshydratation en acide fluoro -5 fluorènone carboxylique -2 de la façon suivante.

a) Oxydation du diacétyl -2,4 fluoro -2' biphényle, pour obtenir le diacide -2,4 fluoro -2' biphénylcarboxylique, puis ce diacide est soumis à une cyclodeshydratation.

b) Oxydation du diacétyl -4,6' fluoro -2' biphényle, pour obtenir le diacide -4,6' fluoro -2' biphénylcarboxylique, puis ce diacide est soumis à une cyclodeshydratation.

Ces deux diacides n'étant pas cyclisables, une preuve complémentaire à la non substitution des sommets 2-6-6' est apportée.

Donc malgré le fort indice de valence libre des sommets orthos de la liaison médiane biphénylique, ces sommets ne sont pas substituables, dans le cas des réactions électrophiles d'acylation directe ce qui semble imputable aux complexes qui se forment dans les réactions du type FRIEDEL-CRAFTS, par un processus très sensible à l'empêchement stérique.

LES POSITIONS METAS DE LA LIAISON MEDIANE DU FLUORO -2 BIPHENYLE

L'indice de valence libre déjà très faible des sommets métas du biphényle rend peu vraisemblable, malgré la présence d'un atome de fluor sur la molécule la réactivité de ces sommets placés sur le noyau non porteur de cet halogène.

Le phényle porteur du fluor serait donc le seul concerné par l'orientation que lui impose cet halogène, du fait de l'accroissement de la densité électronique des positions orthos et paras. Ces positions 3-5 de l'ortho-fluorobiphényle sont à vérifier.

NON SUBSTITUTION DES SOMMETS 3-5 (ORTHOS ET PARAS) DU FLUORO -2 BIPHENYLE

Le diacide fluoro -2 biphénylcarboxylique -4', X précédemment obtenu par oxydation à l'hypobromite de sodium, est soumis à une défluoruration en utilisant la technique décrite par BUU-HOI (5) (*Action du nickel RANEY en milieu alcalin*).

Cette deshalogénéation devrait conduire à deux diacides identiques dans le cas de substitution de la liaison médiane en méta.

Ainsi le diacide -4,3' fluoro -2' biphényldicarboxylique et le diacide -4,5' fluoro -2' biphényldicarboxylique devraient conduire au diacide défluoré correspondant (*Diacide -3,4' biphényldicarboxylique*).

Ce diacide est identifiable à celui décrit dans la littérature par COLONGE (6) qui l'obtient par synthèse totale (*traitement à l'acide polyphosphorique de cétones éthyléniques, transformation de ces cétones en Dihydrobiphényles, qui par deshydrogénation, permettent d'accéder aux hydrocarbures biphényliques correspondant*).

A cestade le diacide biphényledicarboxylique -4' -X obtenu par défluoration, au laboratoire, possède un point de fusion qui diffère de celui de l'acide biphényledicarboxylique -3,4' préparé par COLONGE (6).

WEILER (7) soumet à l'oxydation ce diacide biphényle-dicarboxylique -3,4' et isole un mélange d'acide isophtalique et d'acide téréphtalique.

L'oxydation conduite de façon similaire sur le diacide biphényledicarboxylique 4', X, provenant de la défluoration précédente donne un dérivé unique identifiable à celui décrit dans la littérature et qui correspond à la formule de l'acide téréphtalique. Les positions de substitution sur la molécule du biphényle apparaissent clairement comme étant situées en 4,4'.

L'acide 4,4' biphényledicarboxylique est décrit dans la littérature par WEISSBERGER et WILLIAMS (8) et son point de fusion est identique à celui obtenu au laboratoire.

Donc passage de l'acide -4,4' fluoro -2 biphényle-dicarboxylique à l'acide biphényledicarboxylique -4,4' défluoré par le nickel Raney, puis oxydation de ce diacide deshalogéné en acide téréphtalique.

En conclusion le pouvoir orientateur de l'acétophènone et du phényle se montre supérieur à celui du fluor.

Ceci rejoint les constatations faites par VAN HOVE (9) avec une certaine analogie dans les substitutions électrophiles de nitration et d'acylation.

ACYLATION DU BROMO -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (Tableau III)

Du fait du faible pouvoir orientateur en para des groupements phényles et acétophènone l'adjonction d'un atome de brome doit conférer une transmission plus efficace entre les phényles du bromo -4 fluoro -2' biphényle en augmentant le pouvoir orientateur en para.

CYCLISATION

L'acétyl-X bromo -4 fluoro -2' biphényle provenant de l'acétylation directe est soumis à une oxydation à l'hypobromite de sodium.

L'acide bromo -4 fluoro -2' biphénylecarboxylique -X est traité, soit à l'acide polyphosphorique, soit à l'acide sulfurique pour être cyclisé.

La cyclodeshydratation doit se produire si la fonction acide est placée en ortho de la liaison médiane.

Ainsi l'acide fluoro -2' bromo -4 biphénylcarboxylique-6' et l'acide fluoro -2' bromo -4 biphénylcarboxylique -6 devraient tous les deux conduire à la formation de la bromo -2 fluoro -5 fluorènone.

Mais aucune cyclisation n'a lieu, ceci apporte une preuve de la non substitutivité des sommets 2,6,6'.

DESHALOGENATION

Cette réaction s'effectue à l'aide du nickel préparé selon RANEY et en utilisant la technique décrite dans la littérature par BUU HOI (5) par hydrogènoxydation deshalogénante.

Cette deshalogénéation de l'acide bromo -4 fluoro -2' biphénylcarboxylique -X conduit à un monoacide qui est caractérisé par son spectre infra-rouge et par l'absence d'halogène dans les microanalyses.

Cet acide (X) fond à 221°C au laboratoire.

Les mono-acides obtenus par deshalogénéation ne peuvent être que de trois sortes, ces trois acides ont des points de fusion qui sont décrits dans la littérature.

Acide biphénylcarboxylique -4 F = 217-219°C (10)

Acide biphénylcarboxylique -3 F = 166°C (12)

Acide biphénylcarboxylique -2 F = 113°C (11)

Donc ce monoacide X défluoré ne peut correspondre qu'à l'acide biphénylcarboxylique -4 et par conséquent la formule de l'acétyl -X bromo -4' fluoro -2 biphényle, est celle de l'acétyl -4 bromo -4' fluoro -2 biphényle.

SYNTHESE DE L'ACIDE BIPHENYLECARBOXYLIQUE -3

Cette synthèse est réalisée pour deux raisons :

I) Posséder un échantillon de référence à comparer aux résultats décrits dans la littérature (13).

II) Pour donner la preuve de non substitution des sommets 3-5-3'5' méta du bromo -4 fluoro -2' biphényle, il est établi un passage du dérivé acétylé à l'acide par oxydation à l'hypobromite.

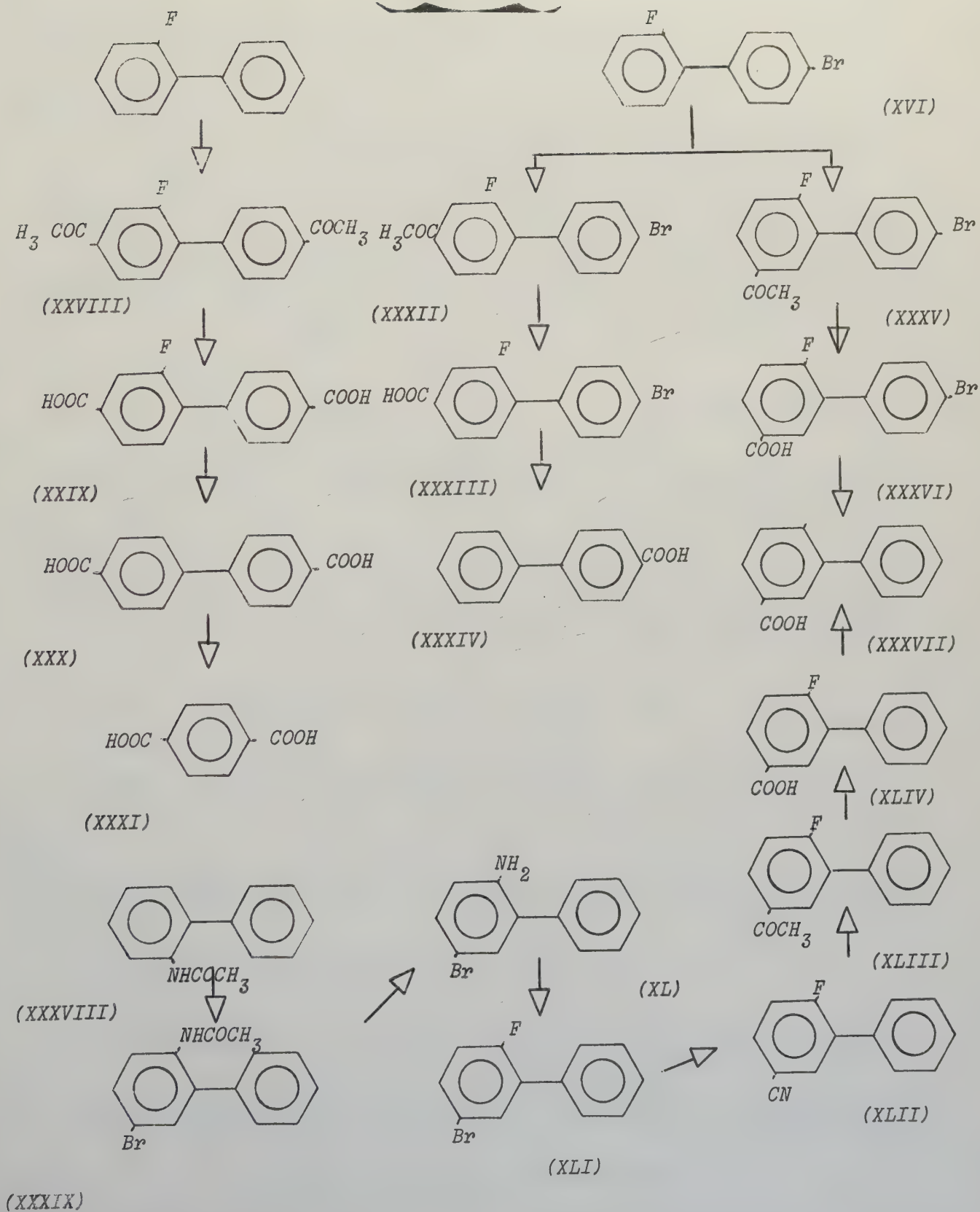
Cet acide halogéné par hydrogènoxydation deshalogénante ne peut conduire qu'à un seul produit, l'acide biphényle -3 carboxylique (XXXVII) car pour les trois acides qui suivent :

L'acide bromo -4 fluoro -2' biphénylcarboxylique -5'

L'acide bromo -4 fluoro -6' biphénylcarboxylique -5'

L'acide bromo -4 fluoro -2' biphénylcarboxylique -5

TABLEAU XI.



La confirmation des travaux de MEYER (I3) concernant la synthèse de l'acide biphényle -3 carboxylique est conduite suivant le processus réactionnel :

a) Action du chlorure d'acétyle sur l'amino -2 biphényle en présence de pyridine pour obtenir l'acétamido -2 biphényle (XXXVIII).

b) Bromation en milieu acétique de l'acétamido (XXXVIII) qui donne l'acétamido -2 bromo -5 biphényle (XXXIX) en utilisant la technique décrite dans la littérature par RENOLL (I4).

c) L'acétamido (XXXIX) en présence d'alcali est hydrolysé en amino -2 bromo -5 biphényle (XL).

d) Le fluoborate de cette amine (XL) est diazoté, le sel diazoïque est séché, puis décomposé par pyrolyse sous vide accompagnée d'un entraînement à la vapeur d'eau, moyen qui permet d'accéder au bromo -5 fluoro -2 biphényle (XLI) inconnu dans la littérature.

e) L'acétyl -5 fluoro -2 biphényle est obtenu par deux techniques différentes :

I) Par action directe du magnésium sur le bromo -5 fluoro -2 biphényle (XLI) l'organomagnésien résultant mis en présence d'acétaldéhyde, donne l'alcool qui deshydrogéné fournit l'acétyl -5 fluoro -2 biphényle (XLIII).

II) Le bromo -5 fluoro -2 biphényle (XLI) est traité à l'aide de cyanure cuivreux dans la pyridine et donne le fluoro -2 biphénylcarbonitrile -5 (XLII). Ce nitrile (XLII) traité avec l'iodure de méthyl-magnésium, donne l'organo-magnésien qui fournit par traitement habituel l'acétyl -5 fluoro -2 biphényle (XLIII).

Les spectres infra-rouges de ces deux corps sont superposables.

f) L'oxydation du dérivé acétylé (XLIII) à l'aide d'hypobromite de sodium conduit à l'acide fluoro -2 biphénylcarboxylique -5 (XLIV).

g) L'acide défluoré (XLIV) donne l'acide biphénylcarboxylique -3 identique à celui obtenu par MEYER et HOFFMANN (I2). fusible à 166°C.

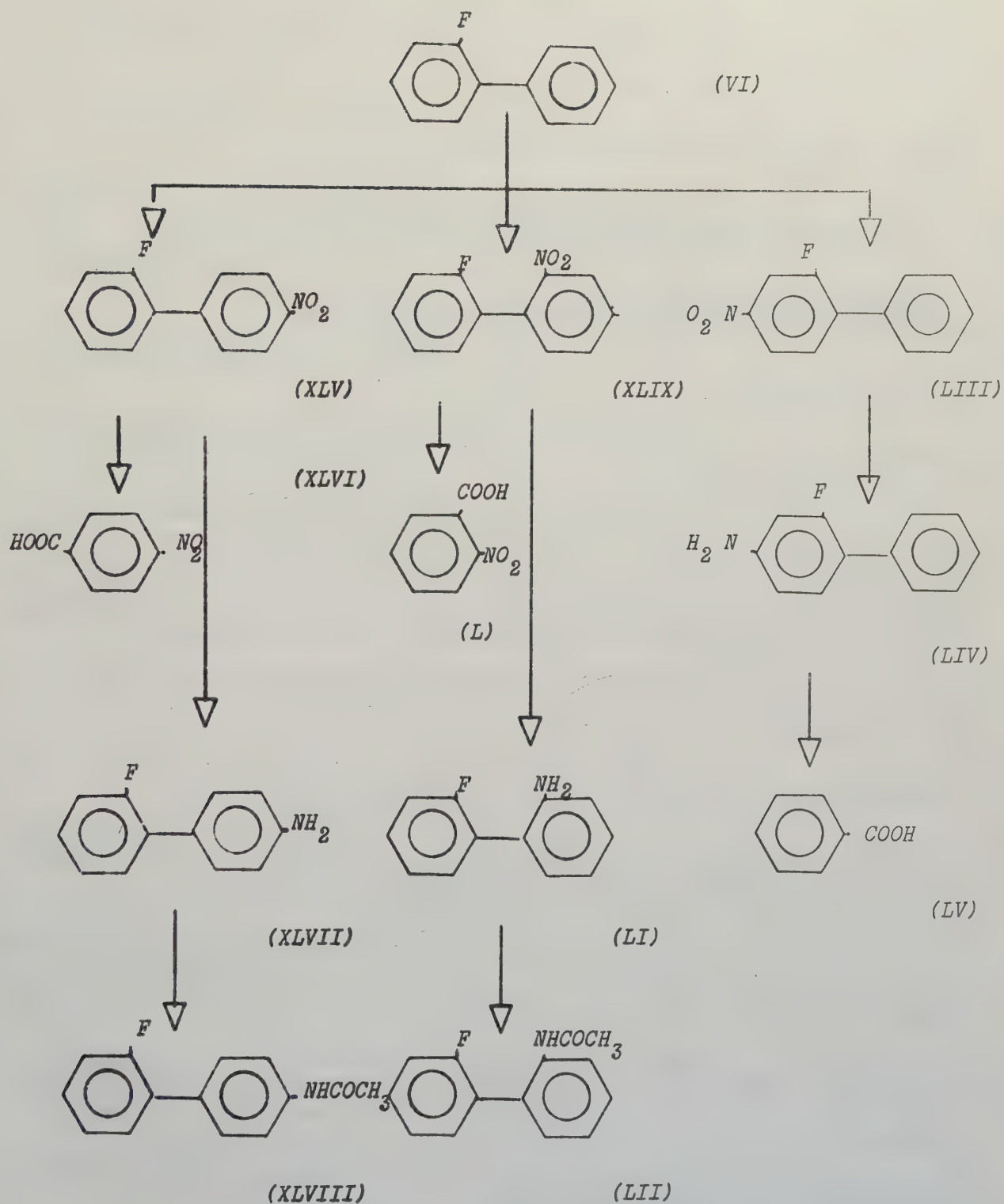
NITRATION DU FLUORO -2 BIPHENYLE

Cette réaction est conduite d'une manière identique à celle décrite dans la littérature par VAN HOVE.

Les dérivés mononitrés qui proviennent de cette nitration directe ont une zone d'ébullition étalée, $Eb_{15} = 180-200^{\circ}C$ (Litt, $Eb_{25} = 205^{\circ}C$).

Ceci rend difficile leur séparation.

TABLEAU XII.



Par chromatographie sur colonne d'alumine neutre préalablement activée à 140°C, ces deux dérivés nitrés principaux sont isolés avec comme éluant un mélange benzène - éther de pétrole 50/50.

Le fluoro -2 nitro -4' biphényle et le fluoro -2 nitro -2' biphényle (XLIX) sont difficile à séparer. Les têtes et les queues d'élution sont les seuls conservées les coeurs contiennent un mélange d'isomères.

Les deux isomères (XLV) et (XLIX) sont identifiés de la manière habituelle par oxydation forte (*anhydride chromique*).

Pour le dérivé (XLV) on obtient l'acide para-nitro-benzoïque et pour le dérivé (XLIX) l'acide orthonitrobenzoïque ce qui confirme pour ces deux dérivés les formules :

Fluoro -2 nitro -4' biphényle (XLV) et fluoro -2' nitro -2' biphényle.

La réduction du fluoro -2 nitro -4' biphényle par le chlorure stanneux chlorhydrique, donne l'amine correspondante (XLVII)
Eb₂₅ = 199°C F = 36°C.

Cette amine est obtenue par une autre voie synthétique ayant pour point de départ l'acétyl -4 fluoro -2' biphényle, cette cétone est traitée de la façon habituelle pour obtenir l'oxime, qui, transposée, au moyen de pentachlorure de phosphore dans l'éther, conduit à l'acétamido -4 fluoro -2' biphényle (XLVIII) l'hydrolyse alcaline de cet acétamido (XLVIII-) fournit une amine identique à celle obtenue précédemment.

L'acétamido provenant de l'acétylation de l'amine (XLVIII) et celle provenant de la transposition de l'oxime (*BECKMANN*) sont identiques.

En dehors de l'oxydation du fluoro -2 nitro -2' biphényle ce dérivé n'est pas soumis à d'autres investigations.

Ce corps (XLIX) s'avère identique à celui décrit dans la littérature par DEWAR et MARCHAND (18) qui préparent ce dérivé suivant la réaction d'ULLMANN en mettant en présence de cuivre, un mélange de bromo -2 nitrobenzène et de fluoro -2 iodobenzène.

Mais le produit de nitration directe est beaucoup moins pur moins pure, et il a fallu lui faire subir de nombreuses purifications avant qu'il présente toutes les caractéristiques du fluoro -2 nitro -2' biphényle obtenu par DEWAR (18).

Dans le cas de la nitration du fluoro -2 biphényle, l'orientation dominante se trouve placée sur le noyau non porteur de cet halogène, les autres substitutions apparaissent minoritaires et restent à préciser.

P.S. Les résultats consignés au Tableau XII pour les corps (LI-LII-LIII-LIV-LV) sont attribuables à VAN HOVE.

Ces corps ne sont pas synthétisés au laboratoire et sont mentionnés à titre indicatif sous toute réserve.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont déterminés au banc chauffant de KOFLER, puis au bloc MAQUENNE.

Les spectres d'absorption infra-rouge sont enregistrés sur l'appareil PERKIN-ELMER 257.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés sur un appareil VARIAN A 60 avec pour référence interne le tétraméthylsilane.

Les chromatographies en couche mince ont été faites sur plaque 20 X 20 d'épaisseur 0,5 à 1mm en gel de silice H Merck avec pour révélateur l'iode.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au laboratoire des microanalyses du C.N.R.S. à qui il est adressé tous nos remerciements.

OBTENTION DU FLUORO -2 BIPHENYLE.

Ce dérivé a été obtenu par quatre voies réactionnelles différentes,

- I) Par la réaction de GOMBERG et BACHMANN
- II) Par la réaction de la nitrosylamine sur le benzène
- III) Par nitration directe du biphenyle
- IV) Par ouverture de la fluorènone.

METHODE I

Refait suivant la méthode de DIETIEREN et KONINGSBERGER (17). Une solution de 20g d'orthonitroaniline dans 30 ml d'acide chlorhydrique concentré est diazoté avec une solution glacée de 11g de nitrite de sodium dans 30 ml d'eau, le mélange réactionnel est placé à 0°C.

La solution diazotée est mise en contact en une seule fois avec un mélange de 300 ml de benzène déthiophéné à 7°C et contenant une faible portion d'une solution constituée par 50g d'acétate de sodium dans 120 ml d'eau et ajouté le reste de façon progressive.

L'agitation du mélange doit être vigoureuse et continue pendant les trois premières heures de la réaction, puis plus douce.

La réaction est ensuite abandonnée pendant 48 heures avec une agitation lente.

La couche organique est séparée et lavée successivement à l'eau, avec une solution de soude 2N et de nouveau à l'eau. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre des extraits organiques, le benzène est évaporé, le résidu distillé.

$Eb_{I5} = 195^{\circ}C$ $F = 37^{\circ}C$ (éthanol à froid) Litt (I7) $F = 36,5-37^{\circ}C$

	ANALYSE $C_{12} H_9 N O_2$			
Calc%	C.72,36	H.4,52	N.7,03	
Tr.	72,21	4,35	7,28	

La réduction du dérivé nitré précédent est conduite à partir du fer (voir au chapitre I) et donne l'amino -2 biphényle (V) correspondant avec un rendement de 80%

$Eb_{I2} = 180^{\circ}C$ odeur forte $F = 44^{\circ}C$ noircie à la lumière.

La réaction de SCHIEMANN sur l'ortho-aminobiphényle (V) précédente est réalisée de la façon habituelle (voir au chapitre I l'obtention du fluoro -4 biphényle).

Mais le fluoborate diazoïque en ortho du biphényle, est beaucoup moins stable que le diazoïque en para, opérer donc le séchage sous un faible vide pour éviter une décomposition violente.

METHODE II

Dans un générateur de vapeurs nitreuses contenant 125g de nitrite de sodium sont ajoutés, goutte à goutte 125 ml d'acide nitrique ($d=1,49$)

Introduire, dans ce générateur un courant d'air comprimé servant à l'entraînement des vapeurs nitreuses vers le ballon réactionnel.

(Munir l'arrivée de l'air comprimé d'un autre orifice, qui permet de jouer le rôle de soupape de sécurité en cas de surpression gazeuse, et servant à contrôler le débit à l'aide d'une trappe à mercure.

Dessécher les vapeurs avant leur arrivée dans le mélange réactionnel par une garde à chlorure de calcium.

Placer dans le ballon réactionnel, un mélange de 50g d'orthonitraniline, 250 ml d'acide acétique. Chauffer au bain marie cette solution devient jaune.

Placer l'ensemble dans un bain de glace jusqu'à apparition de cristaux en poudre blanchâtre qui correspond à la formation de l'ortho-acétaminonitrobenzène.

Lorsque le mélange est à $-5^{\circ}C$ commencer le passage des vapeurs nitreuses en réglant le débit de façon à éviter la formation de vapeurs colorées brun foncé.

Maintenir la température au-dessous de 10°C pendant le passage des vapeurs, les microcristaux doivent disparaître tant qu'une couleur vert foncé prend naissance.

Maintenir le courant gazeux pendant 1 heure après le passage en coloration brune.

Transvaser ensuite le contenu réactionnel dans une ampoule à décanter de 5 litres qui contient 500g de glace pilée et 1 litre d'eau.

Une huile de couleur brun-verdâtre et fluorescente apparaît, elle est extraite au benzène déthiophéné froid, la couche aqueuse est bien épuisée par ce solvant.

Les extraits benzéniques sont recueillis, lavés à l'eau puis à la soude à 5% et de nouveau à l'eau.

La portion benzénique est ensuite placée dans un ballon de 3 litres avec agitation et 75g de sulfate de sodium anhydre avec 50g carbonate de sodium anhydre sont ajoutés. Cette suspension est additionnée par 2,5 litres de benzène déthiophéné et séché sur sodium, l'agitation est maintenue 48 heures.

La solution prend une couleur noir foncé, après filtration et évaporation du solvant le résidu est soumis à la distillation.

Faire très attention car la fin de la distillation de ce corps s'accompagne d'une décomposition violente.

$\text{Eb}_{12} = 190^{\circ}\text{C}$ $\text{F} = 36^{\circ}\text{C}$ (*éthanol à froid*)

La réduction est conduite de façon identique à la méthode I précédente et donne une amine semblable.

La réaction de SCHIEMANN à de la façon habituelle donnée le dérivé fluoré correspondant.

METHODE III.

La nitration directe du biphényle donne deux isomères (*voir chapitre I*)

Le nitro -2 biphényle (XIV) est isolé et réduit, l'amine obtenue est traitée par la réaction de SCHIEMANN, pour obtenir par pyrolyse sous vide du fluoborate diazoïque le fluoro -2 biphényle (VI) cherché.

Consulter pour les résultats le tableau suivant.

METHODE IV

A) FLUORENONE

L'oxydation du fluorène (VII) au moyen de bichromate de sodium en milieu acétique conduit facilement à la fluorènone (VIII) correspondante à condition d'agiter suffisamment le milieu réactionnel.

Purifier ensuite la fluorènone dans l'éthanol F=82 -83°C

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

$$\text{CO} = 1715 \text{ cm}^{-1}$$

B) ACETAMIDO -2 BIPHENYLE (XI)

Porter à ébullition pendant 3 heures un mélange de 22,5g (0,125 mole) le fluorènone dans 100 ml de toluène et 7g d'amidure de sodium, finement pulvérisée.

La réaction terminée, ajouter à froid 5 ml d'eau goutte à goutte.

Filtrer ensuite l'amide qui est apparu, puis le recristalliser après séchage dans l'éthanol.

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

$$\text{CONH}_2 \quad 3380 \text{ - } 3160 \text{ cm}^{-1} \quad 1645 \text{ cm}^{-1}$$

C) AMINO -2 BIPHENYLE (XII)

Placer 10g d'amide (XI) cristallisé, séché et finement broyé, empâté avec 60g d'eau dans une solution d'hypobromite de sodium préparé en mettant, en présence à 8-10°C, 14g de brome dans une solution de 28g de soude dans 160 ml d'eau.

Additionné les deux solutions lentement et sous agitation, la température se stabilise à 45°C pendant cette addition.

Abandonner 2 heures à température ordinaire, puis soumettre le mélange à l'entraînement à la vapeur d'eau.

L'amine est extraite au chloroforme, puis séchée sur sulfate de sodium, la solution chloroformique est évaporée et le résidu distillé.

$$\text{Rdt} = 80-90\%$$

D) FLUORO -2 BIPHENYLE

Ce dérivé est obtenu de la manière habituelle par pyrolyse sous vide du fluoborate diazoïque de l'amine (XII).

- A) Corps provenant de la réaction de GOMBERG
 B) Corps provenant de la réaction de la nitrosylamine
 C) Corps provenant de la nitration directe
 D) Corps provenant de l'ouverture de la fluorènone.

NITRO -2 BIPHENYLE $C_{12} H_9 N O_2$	AMINO -2 BIPHENYLE $C_{12} H_{11} N$	FLUORO -2 BIPHENYLE $C_{12} H_9 F$
A) Calc% C.72,36 H.4,52 N.7,03 Tr. 72,10 4,62 6,90	85,20 6,50 8,28 84,24 5,30 7,42	83,72 5,23 F.11,04 83,65 5,00 10,75
Eb ₁₂ = 195°C Rdt = 25%	Eb ₁₅ = 172°C Rdt = 80%	Eb ₁₂ = 122°C Rdt = 70%
F = 36°C (éthanol)	F = 43°C (éthanol à froid)	F = 73°C (hexane)
Spectre IR NO ₂ 1510-1350 cm ⁻¹	NH2 = 3480-3390 cm ⁻¹	Superposable
B) Tr. C.72,18 H.4,40 N.7,20	84,24 5,30 7,20	C.83,85 H.5,24 F.10,71
Eb ₁₃ = 185-190°C Rdt=40%	Eb ₁₂ = 164°C Rdt=75%	Eb ₁₂ = 120°C Rdt=68%
F = 36°C (éther de pétrole)	F = 44°C (éthanol)	F = 73°C (hexane)
Spectre IR superposable	NH2 3480- 390 cm ⁻¹	superposable
C) Tr. C.72,00 H.4,62 N.6,88	C.85 H.6,12 N.7,80	C.83,76 H.5,29 F.10,74
Eb ₁₂ = 180°C Rdt=45-50%	Eb ₂₀ = 175°C Rdt=80%	Eb ₁₃ = 124°C Rdt=55%
F = 37°C (éther de pétrole)	F = 43°C (éthanol)	F = 73,50 (hexane)
Spectre IR superposable	superposable	superposable
D)		83,88 5,28 11,04
Méthode qui au point de vue rendement est la plus intéressante.	Eb ₁₂ = 168°C Rdt=70% F = 44°C (éthanol)	Eb ₁₃ = 124°C Rdt=64% F = 73°C (éthanol)
Méthode qui au point de vue rendement et l	NH2 = 3480-3390 cm ⁻¹	1610-1585-1500-1475-1455 1435-1105-1010-750-690

BROMO -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (XVI)

La synthèse de ce corps est menée par deux voies différentes.

A) BROMATION DIRECTE DU FLUORO -2 BIPHENYLE

Mettre en présence dans un dessiccateur et sous vide avec une légère admission d'air (*par un tube capillaire*) 12 ml de brome (0,25 mole) dans un cristalliseur de faible diamètre et (0,10 mole), 17g de fluoro -2 biphényle dans un cristalliseur de diamètre supérieur (15cm) placé au-dessus de celui qui contient le brome.

Abandonner 24 heures sous vide, puis placer la masse rougeâtre obtenue à l'air sous **hotte** pendant 4 heures, ce qui permet le départ du brome et de l'acide bromhydrique restant.

Reprendre la pâte huileuse résultante au chloroforme, laver la couche organique abondamment à l'eau, puis au bisulfite de sodium en solution à 20%, enfin sécher la couche organique sur sulfate de sodium, évaporer le solvant et distiller.

$Eb_{I2} = 157^{\circ}C$ $F = 40^{\circ}C$ (*éthanol à froid*) Rdt = 47%

ANALYSE $C_{12} H_8 FBr$

Calc% C. 57,37 H. 3,18 Br. 31,87

Tr. 57,53 3,08 32,03

Spectre IR (*produit liquide*)

$CH\ 3060\ cm^{-1}$ $2S\ 820\ cm^{-1}$ $4S\ 750\ cm^{-1}$

B) METHODE DE SANDMEYER A PARTIR DE L'AMINO -4 FLUORO -2' BIPHENYLE.

Le fluoro -2 nitro -4' biphényle (XLV) est réduit en amine correspondante et est traité ensuite suivant la réaction de SANDMEYER. Cette réaction est menée dans des conditions expérimentales identiques à celles utilisées pour l'obtention du bromo -2' fluoro -4 biphényle (*voir chapitre I*)

$Eb_{I5} = 162^{\circ}C$ $F = 38^{\circ}C$ (*éthanol à froid*)

ANALYSE $C_{12} H_8 F Br$

Calc% Br. 31,87

Tr. 31,99

Spectre IR (*identique à l'isomère précédent*)

OXYDATION DU BROMO -4 FLUORO -2' BIPHENYLE.

La preuve de constitution du bromo -4 fluoro -2 biphenyle provenant de la bromation directe est effectuée par la méthode courante (*voir oxydation du bromo -4' fluoro -4 biphenyle*).

Flocons blancs F = 252°C (*éthanol*)

ANALYSE C₇ H₅ BrO₂

Calc% C.4I,79 H.2,48

Tr. 4I,8I 2,60

Une oxydation identique est appliquée sur le dérivé provenant de la réaction de SANDMEYER sur l'amino -4 fluoro -2' biphenyle.

Flocons blancs F = 250°C (*éthanol*)

ANALYSE C₇ H₅ BrO₂

Calc% C.4I,79 H.2,48

Tr. 4I,67 2,32

Spectre IR (KBr)

COOH 1690 cm^{-I} 2S 850 cm^{-I}

FLUORO -2 BIPHENYLECARBONITRILE -4' (XVIII-

Ce nitrile est obtenu par trois voies synthétiques différentes.

A) PAR DESHYDRATATION DE L'AMIDE CORRESPONDANTE.

(*Voir la méthode analogue employée au chapitre I*)

Eb_{I2} = 167°C F = 80°C (*éthanol à froid*)

ANALYSE C₁₃ H₈ FN

Calc% C.79,18 H.4,06 F.9,84

Tr. 79,12 4,07 9,61

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

CN 2230 cm^{-I} 4S 760 cm^{-I}

B) A PARTIR DU BROMO -4 FLUORO -2' BIPHENYLE.

Par action du cyanure cuivreux dans la pyridine (voir au chapitre I l'obtention) du fluoro -4 biphénylcarbonitrile -4').

$Eb_{I4} = 176^{\circ}C$ $F = 80^{\circ}C$ (éthanol à froid) Rdt = 64%

ANALYSE $C_{13} H_8 F N$

Calc% C.79,18 H.4,06 F.9,84

Tr. 79,02 4,15 9,60

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

CN 2230 cm^{-1} (identique au nitrile précédent)

C) PAR ACTION DU CHLORURE DE THIONYLE SUR L'AMIDE.

Dissoudre 0,020 mole (4,3g) dans 4,40 ml de chlorure de thionyle, porter au reflux le mélange jusqu'à cessation du dégagement gazeux (HCl)

Décomposer sur glace en agitant pour détruire le chlorure de thionyle, extraire la solution aqueuse à l'éther, sécher les extraits étherés, après lavage à la soude et à l'eau. Evaporer le solvant, distiller le résidu.

$Eb_{I5} = 183^{\circ}C$ $F = 81^{\circ}C$ (éthanol à froid)

ANALYSE $C_{13} H_8 F N$

Calc% C.79,18 H.4,06

Tr. 79,05 4,34

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

CN 2230 cm^{-1} (les spectres de ces trois nitriles sont identiques).

ACETYL -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (XIX)

Corps synthétisés par deux méthodes.

A) ACETYLATION DIRECTE (PERRIER)

Utiliser la méthode d'acétylation directe décrite au chapitre I (obtention de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle).

La chromatographie en couche mince de ce corps ne donne qu'une seule tache révélateur l'iode éluant hexane-chloroforme 50/50.

F = 84°C (éthanol) Eb_{I3} = 184°C Rdt = 74%

ANALYSE C_{I4} H_{II} F O

Calc% C.78,50 H.5,14 F.8,87

Tr. 78,57 4,97 8,67

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

CO 1680 cm⁻¹ 2S 820 cm⁻¹ 4S 760 cm⁻¹

Spectre UV (éthanol).

Max I = 207 nm λ = 16007

Max II = 275 nm λ = 18.367

Spectre R.M.N. (CDCl₃)

Massif aromatique entre 7 et 7,5 ppm

2 protons 2' et 6' à 7,6 ppm

2 protons 3' et 5' à 8 ppm

(Preuve de substitution en 4' et spectre identique au dérivé acétylé obtenu par la méthode B).

B) A PARTIR DU FLUORO -2 BIPHENYLE CARBONITRILE -4'

Par action de l'iodure de méthylmagnésium sur le nitrile (XVIII) en utilisant des quantités identiques et par la même technique que pour l'obtention de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle.

Rdt = 30% F = 83°C (éthanol) Eb_{I2} = 180°C

ANALYSE C_{I4} H_{II} F O

Calc%	C.78,50	H.5,14	F.8,87
Tr.	78,64	5,31	8,89

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

Identique aux dérivés acétylés précédents $\text{CO } 1680 \text{ cm}^{-1}$

ACIDE FLUORO -2 BIPHENYLECARBOXYLIQUE -4' (XX)

Obtenu par deux méthodes différentes.

A) REACTION DE COULSON.

L'acétyl -4 fluoro -2' biphényle est oxydé au moyen de l'hypobromite de sodium (*voir au chapitre I la méthode utilisée pour la préparation de l'acide fluoro -4 biphénylcarboxylique -4'.*)

Rdt = 70% F = 230°C (benzène)

ANALYSE $\text{C}_{13} \text{H}_9 \text{F O}_2$

Calc%	C.72,22	H.4,16
Tr.	72,49	4,43

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*).

COCH 1690 cm^{-1} 4S 750 cm^{-1}

1615-1610-1585-1560-1520-1485-1455-1430-1400-1380-1360-1320-1305-1290-1250-1225-1210-1205-1185-1160-1130-1120-1100-1040-1010-945-870-850-825-810-805-700-750-725-720-700 cm^{-1} .

B) HYDROLYSE DU FLUORO -2 BIPHENYLECARBONITRILE -4' (XVIII)

(*Voir l'obtention de l'acide fluoro -4 biphénylcarboxylique -4' au chapitre I*) F = 231°C (benzène) Rdt = 75%

ANALYSE $\text{C}_{13} \text{H}_9 \text{F O}_2$

Calc%	C.72,22	H.4,16
Tr.	72,31	4,25

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*).

Identique à l'acide précédent.

CHLORURE DE L'ACIDE FLUORO -2 BIPHENYLECARBOXYLIQUE -4' (XXI)

Même synthèse que pour l'obtention du chlorure de l'acide fluoro -4 biphénylcarboxylique -4' voir au chapitre I.

Rdt = 62% F = 213°C (CCl₄)

ANALYSE C₁₃ H₈ F O Cl

Calc% C.66,66 H.3,41

Tr. 66,57 3,57

ETHYL -4 FLUORO -2' BIPHENYLE.

La réduction du dérivé acétylé (~~XIX~~) (*Suivant la méthode décrite au chapitre I*), se fait par la réaction de CLEMMENSEN en mettant en jeu des quantités semblables à celles déjà utilisées.

(*Liquide incolore*) Eb₃₀ = 150°C Rdt = 85%

ANALYSE C₁₄ H₁₃ F

Calc. C.84 H.6,50

Tr. 84,22 6,67

Spectre IR (*Liquide pur*)

IIIO cm⁻¹ (bande caractéristique de l'ortho-fluoro-biphényle) 2S 820 cm⁻¹ 4S 750 cm⁻¹ C₂H₅ 2960-2930-2870 cm⁻¹.

FLUORO -2 PROPIONYL-4' BIPHENYLE.

Cette cétone est synthétisée par action directe du chlorure de propionyle suivant la méthode de Friedel modifiée par Perrier (*voir au chapitre I l'obtention de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle*).

Eb₁₈ = 185°C F = 72°C (éthanol) Rdt = 60%

ANALYSE $C_{15} H_{13} F O$

Calc% C.78,94 H.5,70

Tr. .78,87 5,66

SEMICARBAZONE.

F = 175°C (*éthanol*)

ANALYSE $C_{16} H_{16} N_3 F O$

Calc% C.66,18 H.5,81

Tr. 66,25 5,62

THIOSEMICARBAZONE.

F = 165°C (*éthanol*)

ANALYSE $C_{16} H_{16} N_3 S$

Calc% C.62,54 H.5,49 N.14,43

Tr. 62,95 5,87 14,31

ACIDE CINCHONINIQUE.

Utiliser la synthèse de PFITZINGER.

F = 298°C (*acide acétique*).

ANALYSE $C_{23} H_{16} N O_2 F$

Calc% H.4,48 N.3,92

Tr. 4,57 4,16

QUINOLEINE.

Ce dérivé est obtenu par décarboxylation de l'acide cinchoninique précédent.

F = 120°C (éther de pétrole, cristaux gris).

	ANALYSE $C_{22} H_{16} N F$		
Calc%	C.84,34	H.5,11	N.4,47
Tr.	84,17	5,14	4,64

(FLUORO -2 BIPHENYL)-4 BENZOPHENONE (XXII)

(Procéder de façon identique au chapitre I pour l'obtention de la (fluoro -4 phényl)-4, benzophénone).

A) ACTION DIRECTE DU CHLORURE DE BENZOYLE.

(Mêmes quantités que dans le cas de l'obtention du (fluoro -4 phényl) -4 benzophénone).

Rdt = 52% , F = 74°C (éthanol) Eb_{I2} = 239°C.

	ANALYSE $C_{19} H_{13} F O$	
Calc%	C.82,60	H.4,77
Tr.	82,82	4,75

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

Superposable pic par pic aux spectres des benzoyles suivants.

B) ACTION DU CHLORURE DE L'ACIDE FLUORO -2 BIPHENYLECARBOXYLIQUE -4'.

Procédure identique à celle de la méthode B au chapitre I.

Rdt = 27% F = 75°C (éthanol) Eb_{I4} = 242°C.

ANALYSE $C_{19} H_{13} F O$

Calc% C.82,60 H.4,77

Tr. 82,82 4,75

Spectre IR identique à celui des deux autres dérivés benzoylés.

C) ACTION DU BROMURE DE PHENYL-MAGNESIUM SUR LE FLUORO -2 BIPHENYLECARBO-NITRILE -4'.

Cette dernière méthode est utilisée en prenant des quantités identiques à celles signalées au chapitre I pour l'obtention du (fluoro -4 phényl) -4 benzophénone.

Rdt = 25% F = 74°C (éthanol) Eb_{I5} = 235°C

ANALYSE $C_{19} H_{13} F O$

Calc% C.82,60 H.4,77

Tr. 82,50 4,83

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline).

CO 1650 cm⁻¹ 1615-1605-1595-1575-1510-1410-1375-1367-1315-1300-1270-1250-1230-1220-1210-1180-1150-1100-1070-1040-1005-995-920-860-850-820-790-750-740-720-690-670 cm⁻¹.

OBTENTION DE L'OXO -I, (ORTHOFLUOROPHENYL) -7 TETRAHYDRONAPHTALENE -I,2,3,4.

I) ACIDE B(FLUORO -2 BIPHENYLYL) -4' PROPIONIQUE.

Succinoyler le fluoro -2 biphényle de façon identique à la méthode utilisée dans le cas du fluoro -4 biphényle (voir au chapitre I)

F = 127°C (éthanol) Rdt = 45%

ANALYSE $C_{16} H_{13} F O_3$

Calc% H.4,77 F.6,98

Tr. 4,66 6,65

II) ACIDE γ (FLUORO -2 BIPHENYLYL) -4' BUTYRIQUE.

Procéder comme au chapitre I, toutefois le produit de la réduction n'a pas été isolé, le liquide obtenu, après évaporation du solvant est directement soumis à la cyclisation, par acide polyphosphorique.

III) OBTENTION DE LA TETRALONE.

Cycliser par l'acide polyphosphorique l'acide précédent, par la même méthode que celle utilisée au chapitre I.

Rdt = 20% F = 77°C (éther de pétrole)

ANALYSE C₁₆ H₁₃ F O

Calc% C.80 H.5,41

Tr. 80,24 5,37

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*).

CO 1680 cm⁻¹ 4S 750 cm⁻¹

DIACETYL -4,4' FLUORO -2 BIPHENYLE (XXVIII)

Ce dérivé est obtenu par action directe du chlorure d'acétyle sur le fluoro -2 biphényle en employant la méthode de FRIEDEL modifiée par PERRIER de la façon qui suit.

Une solution de 0,025 mole (5,59g) de fluoro -2 biphényle avec 7,14g (0,098 mole) dans 15 ml de sulfure de carbone sec, est écoulee pendant 1 heure dans un mélange agité constitué par 10g de chlorure d'aluminium finement pulvérisé et 25 ml de sulfure de carbone sec. La réaction est maintenue sous un léger reflux, le résidu est repris par de la glace broyée en milieu chlorhydrique.

Il est ensuite extrait au chloroforme, la couche organique est lavée à l'eau, puis à la soude 2N, de nouveau à l'eau, après séchage des extraits organiques, le solvant est évaporé, le PH est vérifié (*neutre*), et le résidu distillé.

Cette opération permet d'isoler deux dérivés :

I) 2g d'un produit correspondant à l'acétyl -4 fluoro -2' biphényle.

Rdt = 31% Eb₁₂ = 184°C F = 82°C (éthanol)

II) 3,5g d'un produit correspondant au diacétyl -4,4' fluoro -2 biphényle.

Rdt = 43,7% Eb_{I2} = 220°C F = 171°C (éthanol)

ANALYSE C₁₆ H₁₃ F O₂

Calc% C.75 H.5,07 F.7,42

Tr. 75,23 5,27 7,35

Spectre IR (KBr)

CO 1680 cm⁻¹ 2S 830 cm⁻¹ IS 860 cm⁻¹

Spectre UV (éthanol)

max I = 212 Mn λ I = 16902
max 2 = 232 Mn λ II = 36297

Spectre R.M.N. (CD Cl₃)

2CH₃ à 2,65 ppm

Massif aromatique de 7 à 8,5 ppm correspondant à 7 protons.

DIETHYL -4,4' FLUORO -2 BIPHENYLE.

Par réduction de l'acétyl précédent grâce à l'amalgame (Zinc-Mercure) en milieu chlorhydrique et en utilisant une quantité double d'amalgame par rapport aux quantités utilisées au chapitre I pour la réduction de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle et en prenant les mêmes proportions.

Il distille un produit incolore.

Eb_{I6} = 175-178°C Rdt = 77%

ANALYSE C₁₆ H₁₇ F

Calc% C.84,21 H.7,45

Tr. 84,51 7,45

Spectre IR (*Produit liquide*)

C₂H₅ en cm⁻¹ (3020-2960-2870) 2S 820 cm⁻¹ IS 890 cm⁻¹

Spectre R.M.N. (CDCl₃).

2 CH₃ à 1,20 et 1,25 ppm

2 CH₂ à 2,6 et 2,65 ppm

I massif aromatique de 7 protons entre 6,9 et 7 ppm

Confirmation d'un éthyl en -4'.

ACIDE FLUORO -2 BIPHENYLEDICARBOXYLIQUE -4,4' (XXIX)

Réaliser l'oxydation du dérivé diacétylé (XXVIII) en opérant de façon identique à la méthode décrite au chapitre I, pour l'oxydation de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle, en employant les quantités suivantes pour préparer la solution d'hypobromite de sodium : (0,1 mole) de brome soit 15,6g, 14g de soude dans 35 ml d'eau.

Cette solution oxydante est utilisée pour 0,01 mole de diacétyl -4,4' fluoro -2 biphényle (2,56g) dans 50 ml de dioxane.

Rdt = 72% F = 350°C (benzène)

ANALYSE C₁₄ H₉ F O₄

Calc%	C.64,61	H.3,46	F.7,30
-------	---------	--------	--------

Tr.	64,38	3,42	7,24
-----	-------	------	------

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

COOH 1690 cm⁻¹ IIIIO cm⁻¹ (*spectre de l'ortho-fluorobiphényle*).

(Litt 3).

ACIDE BIPHENYLEDICARBOXYLIQUE -4,4' (XXX).

Mettre en présence au bain-marie avec agitation vigoureuse 0,5g du diacide (XXIX) avec 1,5g d'alliage Raney (*nickel et cobalt*), dans une solution de soude contenant 10 ml d'eau et 1,5g de soude, chauffer 3 heures, essorer le précipité métallique, le laver à l'eau chaude, concentrer la phase aqueuse par évaporation sous vide, laisser refroidir, acidifier à l'acide chlorhydrique, extraire à l'éther et recristalliser.

F = 275-300 (benzène) litt (8) F = 270-300°C Rdt = 32%

ANALYSE $C_{14} H_{10} O_4$

Calc% C. 69,42

Tr. 69,12

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

Disparition de la bande caractéristique d'absorption de l'ortho-fluorobiphényle.

COOH 1690 cm^{-1}

ACIDE TEREPHTALIQUE (XXXI)

Une solution de 250 mg d'acide biphénylédicarboxylique -4,4' (XXX) dans 2 ml d'acide acétique est additionnée progressivement avec 1g d'anhydride chromique et 50mg d'oxyde vanadique finement broyé et mélangé. L'addition terminée, porter le mélange réactionnel au reflux 2 heures, verser la solution résultante sur glace, il apparaît alors un précipité de couleur blanche et floconneux qui est recueilli et séché.

Rdt = 18% F = Se sublime au dessus de 300°C

ANALYSE $C_8 H_6 O_4$

Calc% C. 57,83

Tr. 57,60

Spectre IR (KBr)

COOH cm^{-1} 1685 (Spectre identique à un échantillon d'acide téréphtalique du commerce.)

ACETYL - 4 BROMO -4' FLUORO -2 BIPHENYLE (XXXII)

Cette cétone est préparée de la façon habituelle (méthode de FRIEDEL modifiée par PERRIER) avec les quantités suivantes :

- 7,84g (0,59 mole) de chlorure d'aluminium dans 30 ml de sulfure de carbone et une solution de : 0,05 mole (3,90g) de chlorure d'acétyle avec 0,047 mole (11,7g) de bromo -4 fluoro -2' biphényle dans 60 ml de sulfure de carbone.

$Eb_{I2} = 180^{\circ}C$ Ce produit à révélé par migration sur plaque en CCM, la présence d'une faible quantité d'un dérivé (B), ce dérivé vu sa trop faible quantité n'a pu être isolé, il est d'ailleurs totalement disparu après deux distillations. Une seule tache étant visible en CCM (éluant : Benzène chloroforme) révélateur, lampe à ultra-violet. Tache qui correspond à l'isomère (XXXII)

$Eb_{I2} = 180^{\circ}C$ Rdt = 60%

ANALYSE $C_{I4} H_{IO} Br O$

Calc% C.57,73

Tr. 57,55

Spectre IR (*Produit liquide*)

$CO \quad 1685 \text{ cm}^{-1}$ (bande intense)

Spectre R.M.N. ($CD Cl_3$)

$COCH_3 \quad 2,55 \text{ ppm}$

un proton H_3 à 7,85 ppm

un proton H_3 à 8 ppm

un proton H_6 à 7,10 ppm

deux protons H_2' et H_6' à 7,35 ppm

deux protons H_3' et H_5' à 7,50 ppm donc confirmation des positions.

BROMO -4 ETHYL -4' FLUORO -2' BIPHENYLE.

Réduit par la méthode de CLEMMENSEN la cétone précédente conduit à l'éthyle correspondant, la quantité de cétone réduite est 0,014 mole (3,90g).

Liquide incolore $Eb_{I4} = 172-173^{\circ}C$ Rdt = 82%

ANALYSE $C_{I4} H_{I2} Br F$

Calc% C.60,21 H.4,30

Tr. 60,48 4,60

Spectre IR (*du produit liquide*)

CO 1690 cm^{-1} 2S 820 cm^{-1}

Spectre R.M.N. (CDCl_3)

1 CH₃ à 1,20 ppm

1 CH₂ à 2,6 ppm

3 protons 3,5,6 à 6,9 ppm et 7,25 ppm

4 protons 2',3',5',6'

Protons 2' et 6' à 7,35 ppm

Protons 3' et 5' à 7,45 ppm

ACIDE BROMO -4 FLUORO -2'BIPHENYLECARBOXYLIQUE -4' (XXXIII)

L'oxydation du dérivé acétylé précédent (XXXII) en utilisant l'oxydation à l'hypobromite de sodium par la méthode utilisée au chapitre I donne l'acide (XXXIII).

Rdt = 70% F = 203°C (*benzène*)

ANALYSE C₁₃ H₈ Br F O₂

Calc% C.52,88

Tr. 52,50

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*).

COOH 1690 cm^{-1} 2S 820 cm^{-1} IS 875 cm^{-1}

ACIDE BIPHENYLECARBOXYLIQUE -4 (XXXIV)

Cet acide est obtenu par hydrogènyse deshalogénante de l'acide bromo -4 fluoro -2 biphénylcarboxylique -4' (XXXIII) en utilisant la technique habituelle (5) avec les mêmes proportions que pour la deshalogénéation de l'acide fluoro -2 biphénylcarboxylique -4,4' mais en chauffant plus longtemps (4h).

F = 230°C (*benzène*) Litt(10) = 224°C

ANALYSE C₁₃ H₁₀ O₂

Calc% C.78,79 H.5,05

Tr. 78,20 4,20

(La discordance des résultats semble imputable à des traces d'halogènes, indications fournies par le service des microanalyses du CNRS.)

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline).

COOH 1690 cm^{-1} 5S 750 cm^{-1}

ACETAMIDO -2 BIPHENYLE (XXXVIII)

L'amino -2 biphényle traité par l'acide acétique au reflux ou par l'anhydride acétique dans le benzène donne un dérivé diacétamidé.

Pour obtenir le dérivé monoacétamidé, il faut avoir recours à la réaction du chlorure d'acétyl sur l'amine, en milieu pyridine.

Dissoudre 0,02 mole (34g) d'amino -2 biphényle dans 75 ml de pyridine, agiter cette dissolution en portant la température du mélange à 12°C .

Ajouter pendant 1 heure goutte à goutte (23,6g) de chlorure d'acétyl.

Abandonner la réaction à température ordinaire 1 heure puis verser sur glace chlorhydrique le mélange réactionnel en agitant la solution 9 heures.

La couche huileuse se transforme en un précipité le recueillir, le laver à l'eau glacée, sécher, recristalliser.

F = 118°C (benzène-chloroforme 50/50)

ANALYSE $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$

Calc% C. 79,62

Tr. 79,40

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline).

NH 3270 cm^{-1} 3220 cm^{-1} 3190 cm^{-1} CO 1660 cm^{-1} 5S 750 cm^{-1} 4S 770 cm^{-1}

ACETAMIDO -2 BROMO -5 BIPHENYLE (XXXIX)

Ce dérivé est synthétisé en utilisant deux méthodes différentes :

A) Une solution agitée de 35g d'acétamido -2 biphényle dans 50 ml d'acide acétique est additionnée de 8,5 ml de brome (26,5g) soit 0,065 mole dans 25 ml d'acide acétique. Le milieu réactionnel est agité 24 heures sous hotte à température ordinaire, puis versé sur eau glacée.

Il apparaît alors un précipité qui est recristallisé après filtration et séchage.

F = 123°C (benzène chloroforme 50/50) Rdt = 52%

	ANALYSE	C ₁₄	H ₁₂	Br	N	O
Calc%		C.57,93		H.4,37		N.4,82
Tr.		58,30		4,31		4,61

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

NH 3260 cm⁻¹ CO 1660 cm⁻¹ 2S 820 cm⁻¹ 5S 760 cm⁻¹ IS 880 cm⁻¹

B) Procéder de façon identique à la méthode utilisée pour la synthèse du bromo -4 fluoro -2' biphényle (XVI) (voir au chapitre I la méthode A) à partir de 44,2g (0,225 mole) d'acétamido -2 biphényle et de 45 ml de brome.

F = 125°C (benzène-chloroforme 50/50) Rdt = 43%

	ANALYSE	C ₁₄	H ₁₂	Br	N	O
Calc%		C.57,93		H.4,13		
Tr.		57,30		4,09		

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

Identique au précédent pic par pic.

AMINO -2 BROMO -5 BIPHENYLE (XL)

Cette amine est obtenue par hydrolyse de l'acétamido -2 bromo -5 biphényle de la façon suivante (XXXIX) dans 20 ml d'éthanol chaud contenant 12 ml d'acide chlorhydrique le tout placé au reflux 4 heures.

Verser ensuite le mélange réactionnel sur 120 ml d'eau puis alcaliniser par une solution de soude à 15%. Dans la solution froide il se produit une recristallisation, recueillir le précipité, le redissoudre dans l'eau distillée à chaud.

La solution reprecipite à froid, recueillir à nouveau le précipité le redissoudre dans l'éther; sécher la couche étherée sur sulfate, évaporer le solvant, distiller le résidu.

Rdt = 70% $E_{b_{20}} = 180^{\circ}\text{C}$ $F = 55^{\circ}\text{C}$ (éthanol à froid)

ANALYSE $\text{C}_{12} \text{H}_{10} \text{Br N}$

(Les résultats sont discordants ce qui semble dû à la présence de la fonction aminée.)

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline) -

NH2 $3320 - 3410 \text{ cm}^{-1}$ IS 885 cm^{-1} 2S 810 cm^{-1} 4S 770 cm^{-1}

BROMO -5 FLUORO -2 BIPHENYLE. (XLI)

Procéder de la même manière que pour l'obtention du fluoro -4 biphényle (voir chapitre I).

Toutefois le fluoborate diazoïque est moins stable, l'abandonner dans un dessiccateur sur potasse et sans vide une nuit, avant de le décomposer et de le soumettre à l'entraînement à la vapeur d'eau, après extraction au chloroforme évaporer le solvant distiller le résidu.

Rdt = 63% $E_{b_{II}} = 175^{\circ}\text{C}$ $N_{dt.23^{\circ}\text{C}} = 1593$

ANALYSE $\text{C}_{12} \text{H}_8 \text{F Br}$

Calc% C. 57,37 H. 3,18 Br. 31,87

Tr. 57,80 3,16 31,30

Spectre IR (produit liquide)

820 cm^{-1} 750 cm^{-1}

FLUORO -2 BIPHENYLECARBONITRILE -5 (XLII)

Procéder par la technique habituelle par traitement du bromo -5 fluoro -2 biphényle par le cyanure cuivreux en milieu pyridinique 48 heures.

Utiliser pour ce faire, les proportions identiques à celles de l'obtention du fluoro -4 biphénylcarbonitrile -4', en partant de 4,16g de bromo -5 fluoro -2 biphényle.

Rdt = 50% Eb_{I2} = 162°C F = 79°C (éthanol)

ANALYSE C₁₃ H₈ F N

Calc% C.79,18 H.4,06 F.9,84

Tr. 79,50 4,18 9,50

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline).

CN 2220 cm⁻¹ 2S 220 cm⁻¹ IS 905 cm⁻¹ 5S 770 cm⁻¹

ACETYL -5 FLUORO -2 BIPHENYLE (XLIII)

Produit synthétisé par deux manières :

A) A partir du nitrile (XLII) par addition de l'iodure de méthyl-magnésium à ce nitrile suivant la méthode d'obtention de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle (voir chapitre I) en utilisant des quantités identiques.

Liquide incolore Eb_{I3} = 180°C Rdt = 30%

ANALYSE C₁₄ H₁₁ F O

Calc% C.78,50 H.5,14

Tr. 78,40 5,40

Spectre IR (Liquide pur)

CH aromatique 3060 -3020 300 cm⁻¹ CO 1685 cm⁻¹ 2S 820 cm⁻¹ 5S 770 cm⁻¹

B) Dans l'appareillage courant utilisé pour les synthèses des magnésiens (sous azote et avec une protection contre l'humidité extérieure) introduire : 0,024 atome-gramme (0,0580g) de magnésium en poudre et sec recouvert par 5 ml d'éther sec, ajouter un cristal d'iode, réchauffer légèrement le milieu au bain-marie de façon à amorcer le départ de la réaction et ajouter goutte à goutte, avec agitation interne, un mélange de 0,024 mole (6g) de bromo -5 fluoro -2 biphényle dans 20 ml d'éther sec.

L'addition partielle de cette solution permet à la réaction de démarrer, maintenir ensuite au doux reflux, en réglant goutte à goutte l'écoulement du mélange durant 3 heures. Poursuivre le reflux 1 heure après addition totale du mélange. Refroidir ensuite à 0°C, ajouter au mélange 0,028 mole d'acétaldéhyde (I,Ig) fraîchement distillé dans 15 ml d'éther sec. Ajouter à cette solution en réglant le débit pour une durée de 3 heures, placer ensuite au bain-marie et à reflux 1 heure. Refroidir de nouveau à 0°C, décomposer à l'aide d'une solution de 3,8 ml de chlorure d'ammonium à 25% (*addition progressive goutte à goutte*).

Décanter la solution éthérée, sécher sur sulfate, évaporer le solvant, distiller le résidu.

$Eb_{I2} = 175-180^{\circ}C$ $Ndt = 22^{\circ}C = 1590$ $Rdt = 35\%$

ANALYSE $C_{14} H_{13} F O$

Calc% C. 77,77 H. 6,08

Tr. 77,84 6,08

OBTENTION DE L'ACETYL -5 FLUORO -2 BIPHENYLE (XLIII)

Placer au bain-marie une solution de 1,7g de fluorobiphenylyléthanol précédent dans un mélange de 8 ml d'acide sulfurique à 10% et 7,5 ml d'acide sulfurique contenant 1,5g de bichromate de potassium. Après addition totale, régler la température à 45°C pendant 1 heure. Décomposer sur 250 ml d'eau glacée, extraire l'huile surnageante à l'éther, laver la couche organique à l'acide sulfurique dilué à 3%, puis à la soude à 10%, rincer à l'eau, sécher sur carbonate de sodium, évaporer le solvant et distiller le résidu.

$Eb_{I2} = 176^{\circ}C$ (*liquide incolore*)

Spectre IR (*Produit liquide*)

Identique à celui de l'acétyl précédent CH_3 3500 cm^{-1}
CO 1685 cm^{-1} 2S 820 cm^{-1} .

Spectre R.M.N. ($CDCl_3$)

I Proton H4 à 8 ppm - I proton H6 à 7,75 ppm - I proton H3 à 7,1 ppm - Massif de 5 protons à 7,25 et 7,60 ppm.

ACIDE FLUORO -2 BIPHENYLECARBOXYLIQUE -5 (XLIV)

Cette synthèse est conduite par la technique habituelle (voir au chapitre I l'obtention de l'acide (XXVII)), par oxydation à l'hypobromite de sodium de l'acétyl -5 fluoro -2 biphényle précédent.

Rdt = 78% F = 188°C (benzène)

ANALYSE C₁₃ H₉ F O₂

Calc% C.72,22 H.4,16

Tr. 72,23 4,17

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

COOH 1685 cm⁻¹ 5S 765 cm⁻¹ 2S 840 cm⁻¹

ACIDE BIPHENYLECARBOXYLIQUE -3 (XXXVII)

L'hydrogénolyse déshalogénante de l'acide fluoro -2 biphénylecarboxylique -5 (XL) suivant la méthode habituelle utilisée pour l'obtention de l'acide biphénylecarboxylique -4,4' et avec un chauffage d'une durée de 3 heures.

Rdt = 20% F = 164°C (benzène)

(Litt (I2-I3) F = 161-162°C).

ANALYSE C₁₃ H₁₀ O₂

Calc% C.78,79 H.5,05

Tr. 78,42 4,40

FLUORO -2 BIPHENYLECARBALDEHYDE -5

Utiliser la méthode de STEPHEN en employant des quantités équivalentes à celles utilisées pour la préparation du fluoro -4 biphénylecarbaldéhyde -4'.

Cet aldéhyde est unique en CCM avec pour éluant le mélange benzène-chloroforme 50/50.

ANALYSE C₁₃ H₉ F O₂

Calc% H.4,50

Tr. 4,5I

Spectre IR (*Produit liquide*)

CH 3060 cm^{-1} CHO 1705 cm^{-1} 2S 820 cm^{-1} 5S 760 cm^{-1}

NITRATION DU FLUORO -2 BIPHENYLE

La nitration est conduite comme celle du fluoro -4 biphényle en solution acétique 42g (*I/4 de mole*) de fluoro -2 biphényle sont mis en suspension dans 50g d'acide nitrique (*d= 1,52*) la réaction est parachevée par un chauffage de 15 minutes au bain-marie et un abandon d'une nuit à la température ordinaire.

La solution est ensuite versée sur de l'eau glacée, il apparaît, rassemblée au fond, une huile pâteuse qui est extraite à l'éther, laver abondamment à l'eau la couche organique, puis traiter à la soude en solution aqueuse à 10%, il apparaît un précipité rouge qui est éliminé par filtration de la phase étherée, la couche étherée est rincée de nouveau à l'eau, puis séchée sur sulfate.

Evaporer le solvant, distiller le résidu.

La distillation sous 25 mm. s'effectue dans une zone de température assez large (200-211°C) pendant laquelle distille un produit jaune or liquide qui se fige à température ordinaire.

La purification est l'isolement des isomères de ce mélange est faite par chromatographie sur colonne d'alumine neutre avec pour éluant le benzène et l'éther de pétrole (50/50).

La tête d'élution donne un produit qui se montre unique sur plaque en CCM et qui fond à 74°C (XLV)

La partie queue d'élution donne un dérivé (XLIX) qui fond à 71°C.

Les microanalyses de ces deux dérivés correspondent à des dérivés monofluorés et mononitrés.

ANALYSE (XLV) $\text{C}_{12} \text{H}_8 \text{F N O}_2$

Calc% C.66,35 N.6,45 H.3,68

Tr. 66,50 6,65 3,5I

ANALYSE (XLIX) $\text{C}_{12} \text{H}_8 \text{F N O}_2$

Calc%	C.66,35	H.3,68	N.6,45
Tr.	66,20	3,38	6,15

PREUVES DE CONSTITUTIONS DES DEUX DERIVES NITRES. (XLV)et (XLIX)

Opérer pour l'oxydation de ces deux dérivés de la même façon que pour l'oxydation du fluoro -4 nitro -4' biphényle (*voir chapitre I*).

Additionner lentement les réactifs car le milieu réactionnel peut s'enflammer spontanément (*cristaux floconneux blancs*).

F = 237-240°C (*benzène*)

Produit qui correspond à l'acide paranitrobenzoïque dans le cas du dérivé (XLV)

ANALYSE C₇ H₅ N O₄

Calc%	C.50,26	N.8,28
Tr.	50,38	8,10

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*).

COOH 1690 cm⁻¹ NO₂ 1540-1380 cm⁻¹

Pour le dérivé (XLIX)

ANALYSE C₇ H₅ N O₄

Calc%	C.50,26	N.8,26
Tr.	49,85	7,90

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*).

COOH 1690 cm⁻¹ NO₂ 1535-1375 cm⁻¹

Spectre qui correspond à l'acide orthonitrobenzoïque.

AMINO -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (XLVII)

La réduction de ce dérivé s'effectue au moyen de fer en poudre grossière (10g) dans 10 ml d'eau et 1,5 ml d'acide chlorhydrique concentré, porter le mélange à ébullition, ajouter alors de façon progressive 12,5g de fluoro -2 nitro -4' biphényle dissous dans 50 ml de toluène.

Abandonner au reflux 8 heures le mélange réactionnel, laver la masse noire restée sur le filtre au toluène chaud.

Recueillir le filtrat, décanner la couche organique surnageante, la sécher, évaporer le solvant, distiller le résidu.

$Eb_{20} = 190^{\circ}C$ $F = 36^{\circ}C$ (éthanol à froid) Rdt = 84%

ANALYSE C_{12} H_{10} F N

Calc% C.77 H.5,34 N.7,48

Tr. 75,40 4,90 6,97

La discordance des résultats semble imputable à l'amine.

Spectre IR (*Produit liquide*)

NH2 3410 - 3380 cm^{-1}

ACETAMIDO -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (XLVIII)

La solution de l'amine précédente dans l'acide acétique au reflux 4 heures, est ensuite versée sur eau additionnée de glace, le précipité est recueilli après un lavage abondant à l'eau.

Rdt. = Quantitatif $F = 148^{\circ}C$ (benzène-chloroforme) 50/50

ANALYSE C_{14} H_{12} F N O

Calc% C.73,36 H.5,24

Tr. 73,50 5,20

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

NH 3260 cm^{-1} NHCO CH3 1660 cm^{-1}

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE II

- I. W.E. BACHMANN, R.A. HOFFMANN, *Organic Reactions Vol II*, 224
2. M. CHAIX, F. ROCHEFOUET, *Bull. Soc. Chim.* (5) 2, 273 (1935)
3. G. A. OLAH, M.W. MEYER, *J. Org. Chem.* 28, (7) 1912-4 (1963)
4. E.E. RAY, J.G. BARRICK, *J. Amer Chem. Soc.*, 70, 1492 (1948)

5. N.P. BUU HOI, N. DAT XUONG, N. VAN BAC, *Bull. Soc. Chim.* 2443 (1963)
6. J. COLONGE, J.C. BRUNIE, *Bull. Soc. Chim.* 42, (1963)
7. M. WEILER, *Ber.* 32, 1063, (1899)
8. A. WEISSBERGER, J.W. WILLIAMS, *Z. Ph. Chem.* (B) 3, 369
9. Th. Van HOVE, *Bull Sci. Acad. Roy. Belg.* 5, 8, 505, (1922)
10. C. LIEBERMANN, M. ZSUFFA, *Ber.*, 44, 857 (1911)
11. J.J. SUDBOROUGH, E.E. TURNER, *J. Chem. Soc.* 101, 238
MIELEITNER, *Z. Kr.* 55, 61
12. H. MEYER, A. HOFFMANN, *Mon.*, 38, 355 (1917)
13. F. MAYER, *Ber.* 46, 2587, (1913)
14. M. RENOLL, A. GROSSOW et D.T. MOWRRY, *J. Amer. Chem. Soc.* 68, IIII
(1946).

15. M.J.S. DEWAR, P.J. GRIDALE, *J. Org. Chem.* 1759 (1963)
16. R. ADAMS, H.M. TEETER, *J. Amer. Chem. Soc.* 62, 2188 (1940)
17. H.L.M. DIETIEREN, C. KONINGBERGER, *Rec. Trav. Chim.* 82, 5-16 (1963)
18. M.J.S. DEWAR, A. MARCHAND, *J. Amer. Chem. Soc.* 88, 3318, (1966).

CHAPITRE III

" SUR CERTAINS ACCES INDIRECTS AUX BIPHENYLES SUBSTITUES "

MOYENS D'ACCES INDIRECTS AUX DERIVES BIPHENYLIQUES

Dans bien des cas les synthèses directes s'avèrent impossibles sur le biphényle ou sur son homologue mono-fluoré. Pour accéder à des dérivés de substitution définie, il faut avoir recours à des synthèses indirectes.

Dans le cas de monosubstitution du para-fluorobiphényle, il est possible d'envisager cinq positions substituables.

Sur le méta et l'ortho-fluorobiphényle sept positions, nombre qui s'expliquent par la rotation des cycles phényliques autour de la liaison médiane du biphényle.

Dans le cas de disubstitutions des monofluorobiphényles par deux substituants identiques, il apparaît pour le fluoro -2 et le fluoro -3 biphényle 24 , positions possibles, le fluoro -4 biphényle n'en présente que 16 .

L'emploi des synthèses directes s'avère inadapté du fait de la formation de mélanges complexes d'isomères qui sont difficilement analysables.

Les accès aux positions en méta du biphényle ne peuvent se faire que dans des synthèses indirectes.

DESCRIPTIONS ET AVANTAGES DES TECHNIQUES D'ACCES INDIRECTS.

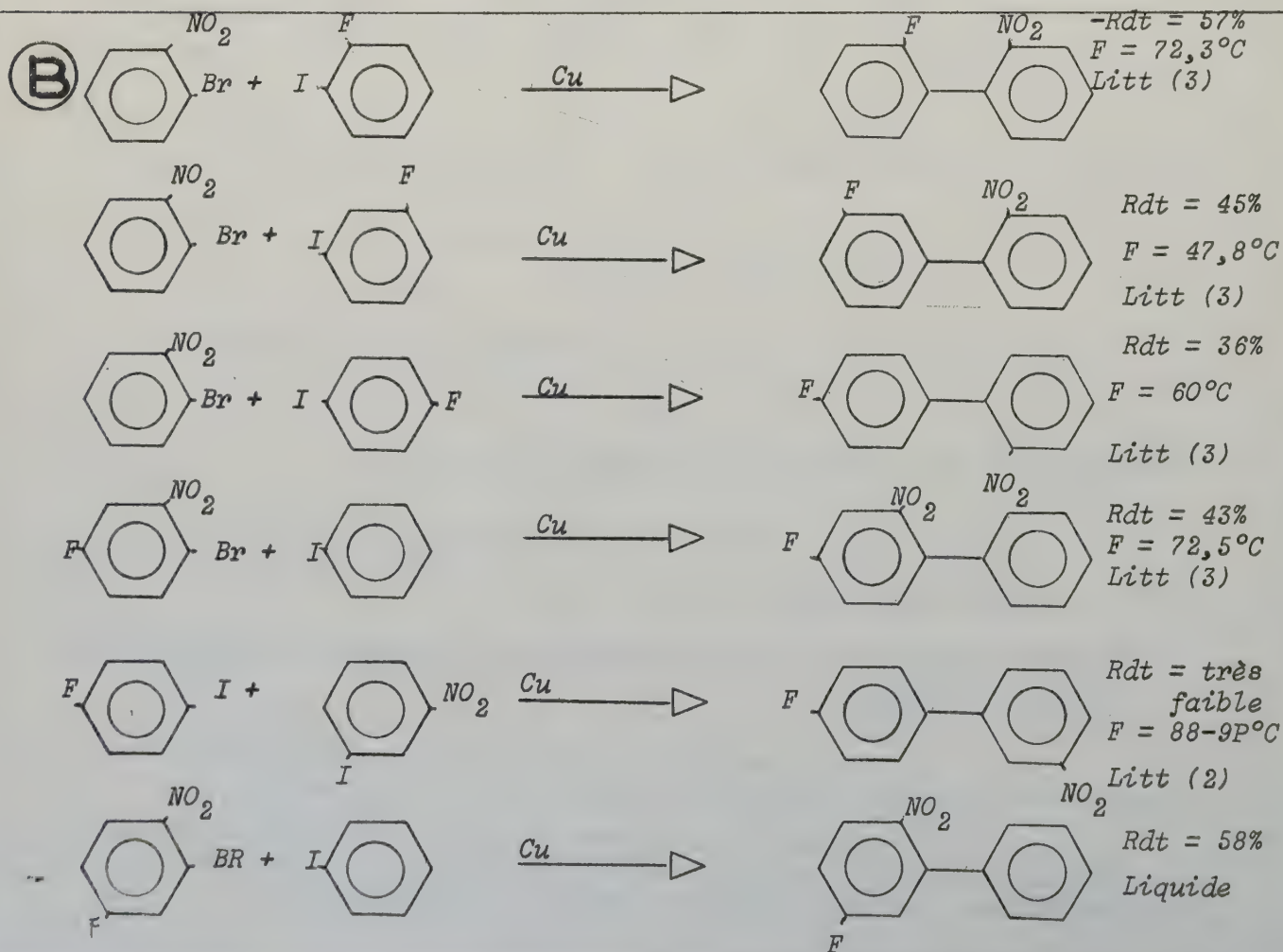
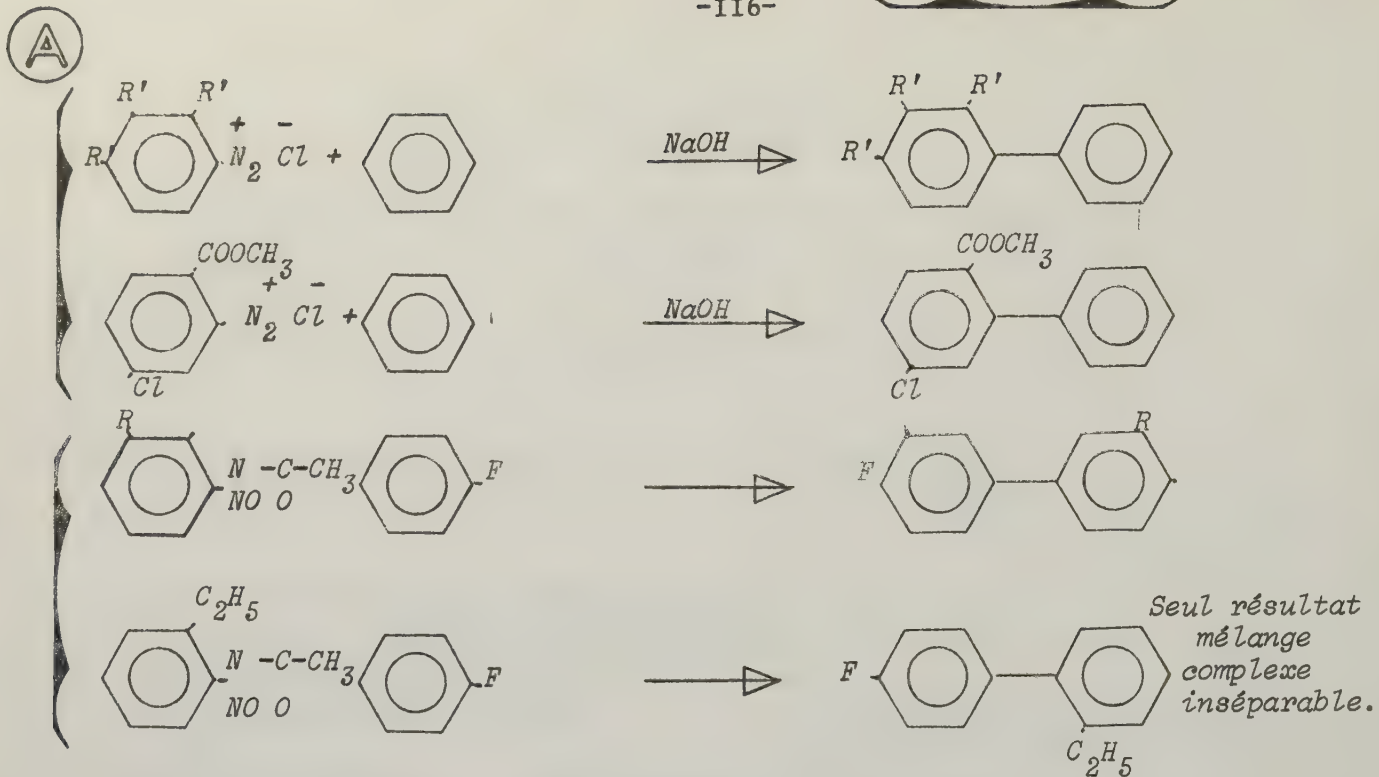
A) UTILISATION DES RADICAUX LIBRES (voir tableau XIII)

L'accouplement des radicaux libres résulte de la décomposition thermique où de réactions provoquant l'extraction d'un atome, tel est le type des deux synthèses qui vont suivre :

a) ACTION DU CHLORURE DE BENZENE DIAZONIUM SUBSTITUE OU NON SUR LE BENZENE (REACTION DE GOMBERG)

Les deux réactifs dont l'un peut-être substitué ou non permettent l'obtention du dérivé biphénylique correspondant.

On constate que les substitutions aromatiques radicalaires se produisent à partir des réactifs substitués ou non, ce qui n'est pas réalisable dans les substitutions aromatiques électrophiles.



Cette technique est applicable à l'obtention d'une seule substance quand le deuxième réactif est un solvant non substitué.

Tel que le benzène déthiophéné ou le thiophène ...

Si la deuxième substance possède un substituant comme dans le cas du chlorobenzène, du toluène, du xylène, du fluorobenzène, il y a formation très faible du produit recherché (4 à 10%) qui est mélangé à de nombreux isomères.

b) ACTION DU CHLORURE DE NITROSYLE SUR LES DERIVES ACETAMINES (I)

(REACTION DE LA NITROSYLAMINE).

Cette méthode s'avère meilleure que la précédente du point de vue quantitatif et le produit obtenu est très pur.

Le seul inconvénient est l'usage soit de vapeurs nitreuses, soit de chlorure de nitrosyle qui tous les deux présentent des vapeurs extrêmement dangereuses.

(voir au tableau XIII le mode de préparation de ces dérivés).

Il faut veiller dans ce cas comme dans le cas précédent à ce que la deuxième substance réactive ne soit pas substituée.

C'est ainsi qu'au laboratoire des essais tentés pour l'obtention de l'éthyl -2 fluoro -4' biphényle par action *(voir tableau XIII)* de l'ortho-acétamido éthylbenzène nitrosé ont donné un mélange de plusieurs produits inséparables.

B) ACTION DU CUIVRE SUR LES HALOGENOBENZENES (ULLMANN) (4)

(voir tableau XIII), les dérivés iodés, bromés ou chlorés du benzène mono ou polysubstitué en présence de cuivre ou de bronze, permettent d'accéder à toute une série de dérivés biphényles.

DEWAR et MARCHAND, ainsi que DEWAR et GRISDALE (2-3) mentionnent dans la littérature des résultats intéressants, *(voir tableau XIII)*.

C) METHODES UTILISANT LES ORGANO-MAGNESIENS (GRIGNARD) (5-6-7-8)

(voir tableau XIV) Par action du bromure de phénylmagnésium sur la méthyl-cyclohexanone ou l'éthoxy -3 cyclohexanone ...

On obtient un composé d'addition intermédiaire qui est ensuite deshydrogéné au soufre, ou au charbon paladié, à des fins d'accès aux biphényles substitués correspondants.

Cette méthode est intéressante du fait de la mise en présence de deux molécules qui peuvent chacune posséder leurs propres substituants, d'où l'accès à des positions très variées du biphényle.

D) ACCES AUX BIPHENYLES A PARTIR DU BIPHENYLENE.

(voir tableau XIV), dans certaines conditions le biphénylène conduit à des dérivés biphényliques. Ainsi l'action du brome en milieu acétique à 80°C sur l'acétamido -2 bromo -3 biphénylène permet l'ouverture du cycle à 4 chaînons pour donner l'acétamido -3 tribromo -4-6-2' biphényle.

(voir à ce sujet les travaux de BAKER et OMIE (9))

D'autre part l'action du nickel Raney sur les dérivés du biphénylène est signalée dans une publication par BOSSHARD et ZOLLINGER (10).

Ces auteurs forment des dérivés phényles-diazoïques en position -3 par action d'ions diazoïques sur l'amino -2 biphénylène.

Cette molécule traitée par le chlorure d'acétyle en présence de pyridine conduit à l'acétamido -2 phénylazo -3 biphénylène.

Ce dérivé grâce à l'action du nickel Raney donne un mélange de deux isomères à savoir l'acétamido -4 amino -3 biphényle et l'acétamido -3 amino -4 biphényle.

Ces deux produits de dégradation sont identifiés par synthèses.

F) OUVERTURE DE LA FLUORENONE SUBSTITUEE OU NON.

Cette technique permet de préparer avec de bons rendements un produit d'une très grande pureté.

RATEANU (17) ouvre le fluorène en acide biphénylecarboxylique -2 avec de faibles rendements. Pour obtenir ce même acide d'une façon avantageuse l'ouverture de la fluorènone apparaît préférable.

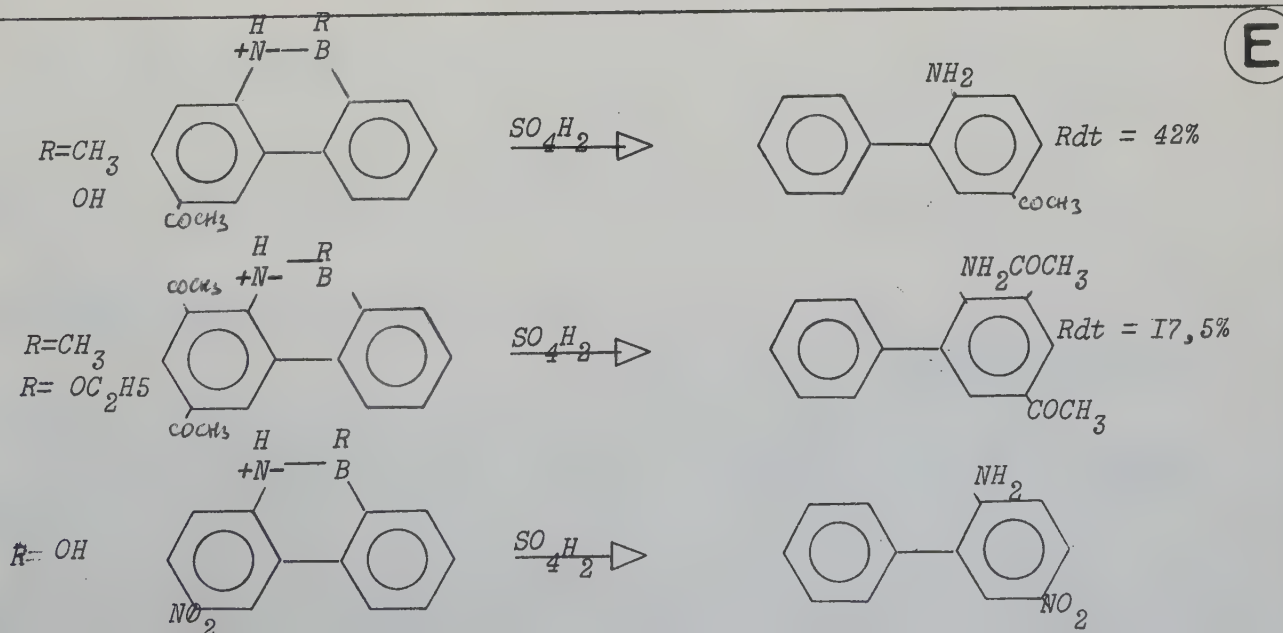
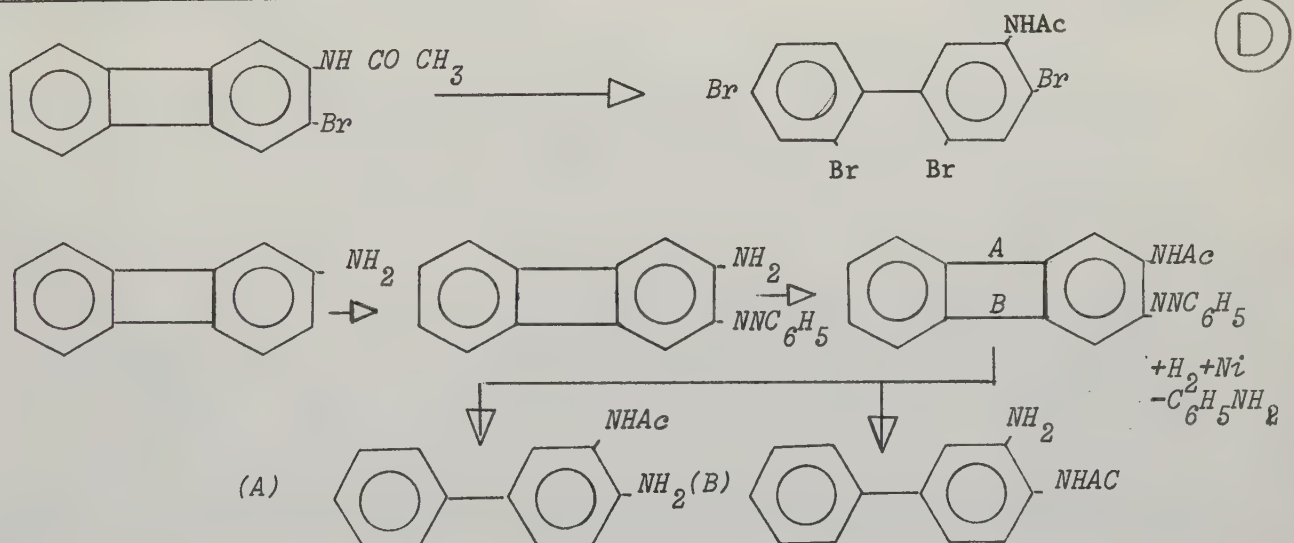
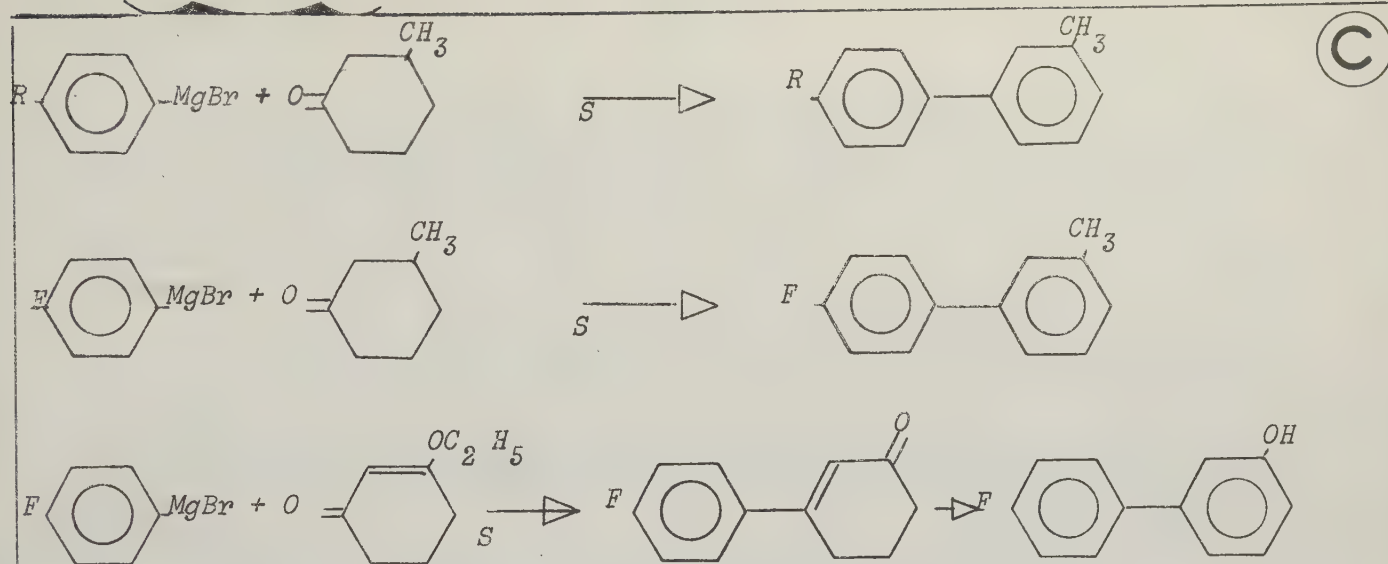
L'intérêt de cette méthode réside dans la possibilité d'accéder à des dérivés mono ou polysubstitué de l'acide biphénylecarboxylique -2, à partir desquels il est possible de faire de nombreuses réactions (*esters, chlorures, amides, amines, diazotations*).

Lorsque la fluorènone est soumise à des synthèses directes elle fournit un mélange de nombreux isomères qui sont difficiles à isoler.

C'est pourquoi l'utilisation de cette cétone est écartée.

Par contre l'emploi du fluorène permet dans le cas des synthèses directes d'obtenir des réactions sélectives (*cas des acylations et des nitrations*).

Les dérivés du fluorène peuvent ensuite être transformés par oxydation au bichromate de sodium, en fluorènonnes correspondantes.



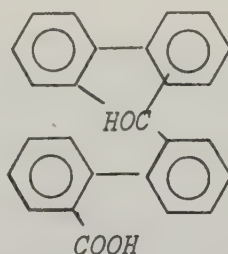
KENNER, ROBINSON, TYLOR, et WEBSTER (14) démontrent qu'en solution dans le toluène et en présence de potasse pulvérisée, la fluorènone s'ouvre pour accéder à l'acide biphénylcarboxylique -2.

Ces auteurs (14) ouvrent dans les mêmes conditions la chloro -2 fluorènone et obtiennent l'acide chloro -4 biphénylcarboxylique -2'.

Un cas similaire est obtenu par ouverture de la dibromo -2,7 fluorènone qui donne l'acide dibromo -4,4' biphénylcarboxylique -2.

Il faut noter que l'ouverture de ces fluorènone ne se produit pas toujours, ainsi il est impossible d'obtenir l'ouverture de la nitro -2 fluorènone.

Les auteurs remarquent que la fluorènone traitée par de la soude pulvérisée dans le toluène et au reflux 48 heures, donne le produit suivant :



La structure de ce dérivé est défini dans les travaux de KENNER (14) et collaborateurs qui à partir de cet acide hydroxylé ont synthétisés le méthyl-ester et le méthyl-éther qui sont caractérisés aux infra-rouges.

Ce produit ne forme pas dans le cas de l'ouverture des fluorènone halogénés cette constatation a put être vérifiée au laboratoire dans le cas de la fluoro -2 fluorènone.

Ceci s'explique par le rôle que jouent les substituants négatifs qui font décroître la nucléophilie du potentiel anionique arylique plus fortement que sa basicité.

PREPARATION DE LA FLUORO -2 FLUORENONE (Tableau XV)

Cette cétone est préparée par trois synthèses différentes.

I) PREMIERE SYNTHÈSE.

(VII)- La nitration du fluorène (VI) donne le nitro -2 fluorène

L'oxydation au bichromate de sodium de ce composé nitré (VII) suivant la méthode employée par ISHIKAWA et HAYASHI (15) fournit le nitro -2 fluorène (VIII) qui réduit au sulfure de sodium en utilisant la technique des auteurs précités donne l' amino -2 fluorène de couleur violette (IX).

Le fluoroborate de cette amino-cétone est diazoté, puis ce sel diazoïque est soumis après séchage à la pyrolyse sous vide.

L'entraînement à la vapeur d'eau du résidu résineux] laisse apparaître de belles paillettes jaune-citron.

Les rendements sont faibles en fluoro-fluorène (15%) du fait de la formation par pyrolyse d'une masse résineuse de polymérisation.

II) DEUXIEME METHODE (Tableau XV)

Cette technique s'avère plus intéressante que la précédente à cause de ces rendements supérieurs dans les étapes des synthèses.

Le nitro -2 fluorène est obtenu avec un rendement de 80%.

Sa réduction en amine correspondante se produit dans d'excellentes conditions ($Rdt = 85\%$).

Cette amine (XII) fournit le fluoro -2 fluorène (XIII) suivant la technique de SCHIEMANN de la façon habituelle avec un rendement de 50%.

Mais lors de l'oxydation du fluoro -2 fluorène (XIII) en fluoro -2 fluorène (X) le rendement se détériore (25-30%).

Le spectre IR de cette cétone est identique à la cétone précédente.

P.S. Il faut noter que lors de la réduction du nitro -2 fluorène en l'amine correspondante, la densité de l'éthanol utilisé doit être tout particulièrement surveillée, sinon la majeure partie de ce dérivé nitré se transforme en azoxyfluorène très peu soluble et très difficile à réduire.

Lorsque ces précautions sont prises le rendement en amine dépasse 85%.

III) TROISIEME VOIE DE SYNTHÈSE.

Cette méthode est utilisée pour recouper les deux synthèses précédentes en utilisant les étapes successives ci-dessous.

a) Obtention de l'acétyl -2 fluorène (XIV) par traitement du fluorène par l'anhydride acétique en solution dans le sulfure de carbone.

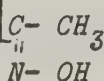
TABLEAU XV



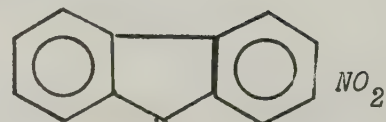
(XIV)



(VII)



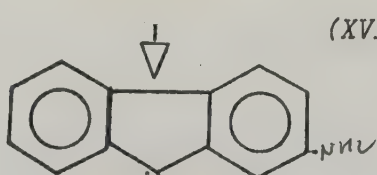
(XV)



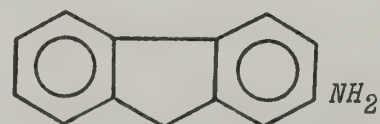
(XI)



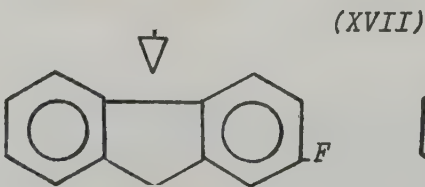
(VIII)



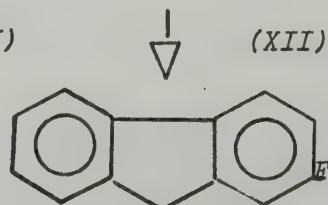
(XVI)



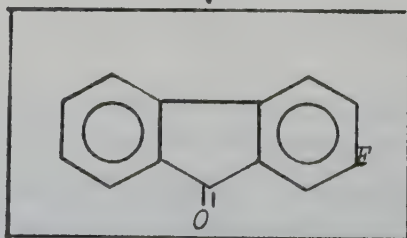
(XII)



(XVII)



(XIII)



(X)

b) Le dérivé acétylé (XIV) traité par le chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'éthanol en présence de pyridine permet d'obtenir l'oxime (XV).

c) La transposition de cette oxime (XV) (I7) au moyen de pentachlorure de phosphore dans l'éther conduit à l'acétamido -2 fluorène (XVI).

d) Le traitement du dérivé acétamidé (XVI) par l'acide chlorhydrique dilué permet son hydrolyse en amino -2 fluorène (XVII).

e) En opérant par diazotation du fluoborate de l'amine (XVII) on obtient le dérivé fluoré correspondant (XVIII) selon la réaction de SCHIEMANN.

f) Ce fluoro -2 fluorène (XVIII) est ensuite oxydé par le bichromate de sodium en solution dans l'acide acétique et permet d'accéder à la fluoro -2 fluorènone (X) recherchée.

Cette fluoro -2 fluorènone est identique à celle décrite dans la littérature par BERGMANN (I6).

Les spectres de ces trois fluoro -2 fluorènone sont identiques.

Le point de fusion mélangé de ces trois substances reste inchangé.

P.S. La deuxième méthode de synthèse est préférée. Son rendement est meilleur et les étapes plus courtes.

La méthode de nitration directe de la fluorènone n'est pas utilisable du fait de l'obtention de la tétranitro -2,4,5,6 fluorènone.

SERIES SYNTHETIQUES D'OBTENTION DU DIFLUORO -4,2' BIPHENYLE (XXIV)

A) OUVERTURE DE LA FLUORO -2 FLUORENONE. (Tableau XVI)

Les synthèses sont conduites à partir de la fluoro -2 fluorènone caractérisée physiquement et chimiquement comme un produit pur.

Les étapes sont les suivantes :

a) Ouverture de la fluoro -2 fluorènone par action de la potasse pulvérisée sur cette cétone au reflux dans le toluène. On accède à l'acide fluoro -4 biphényle -2' carboxylique (XX).

b) Cet acide est traité par le chlorure de thionyle et donne le chlorure d'acide correspondant (XXI), le résidu brut d'évaporation est repris par de l'ammoniaque à chaud et donne l'amide (XXII).

Le chlorure est utilisé à l'état brut car son isolement par distillation est impossible car elle provoque une recyclisation.

c) Le traitement de cet amide (XXII) par l'hypobromite de sodium en milieu aqueux en employant la méthode de dégradation d'HOFFMANN, suivie d'un entraînement à la vapeur d'eau a permis d'obtenir l'amino -2' fluoro -4 biphényle (XXIII).

d) La caractérisation de cette amine est faite au moyen de son dérivé acétaminé.

On compare son spectre avec celui de l'acétamido -2' fluoro -4 biphényle obtenu au chapitre I. Les spectres sont superposables pic par pic.

e) Le traitement du fluoborate diazoïque par pyrolyse sous vide et entraînement à la vapeur d'eau conduit au difluoro -4, 2' biphényle (XXIV).

P.S. Il est à noter qu'une tentative de simplification synthétique est tentée pour le passage direct de la fluoro -2 fluorènone à l'amide par traitement à l'amidure de sodium en solution dans le toluène, mais le résultat s'avère négatif.

B) METHODE PARTANT DE L'ACETYL -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (SERIE B)

a) Traitement de l'acétylé (XXV) par le chlorhydrate d'hydroxylamine afin d'obtenir l'oxime (XXVI).

b) L'oxime en solution dans l'éther sec en présence de pentachlorure de phosphore, permet l'obtention de l'acétamido -4 fluoro -2 biphényle (XXVII).

Cet acétamido est identique à l'acétamido obtenu par une suite de synthèses dont le départ est le dérivé (XXIX).

c) L'hydrolyse de l'acétamido fournit l'amine (XXVIII) correspondante.

d) Enfin la réaction de SCHIEMANN est appliquée à cette amine et permet d'obtenir le difluoro -4,2' biphényle (XXIV).

C) METHODE PARTANT DU DERIVE MONOBROME DU FLUORO -2 BIPHENYLE (SERIE C)

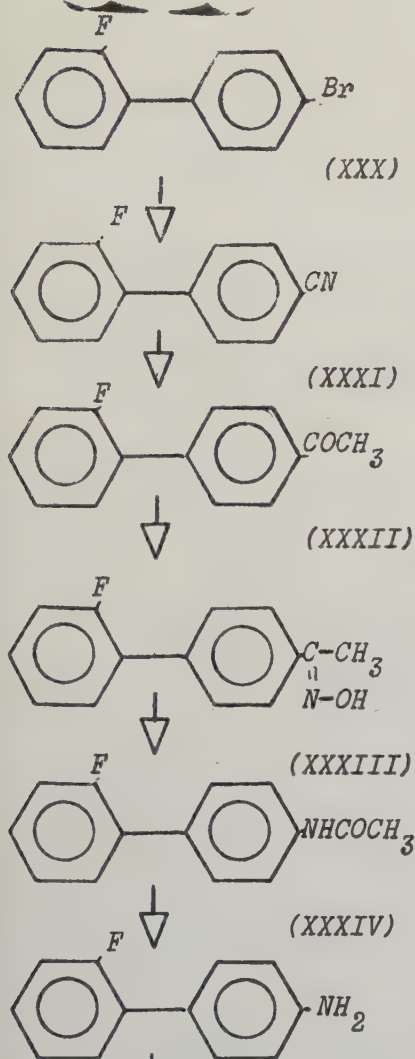
a) La bromation du fluoro -2 biphényle est effectuée sous vide dans dessiccateur en présence de vapeurs de brome, ce qui donne le dérivé (XXIX).

b) Ce dérivé traité par le cyanure cuivreux dans la pyridine permet d'obtenir le fluoro -2 biphénylcarbonitrile -4' (XXX).

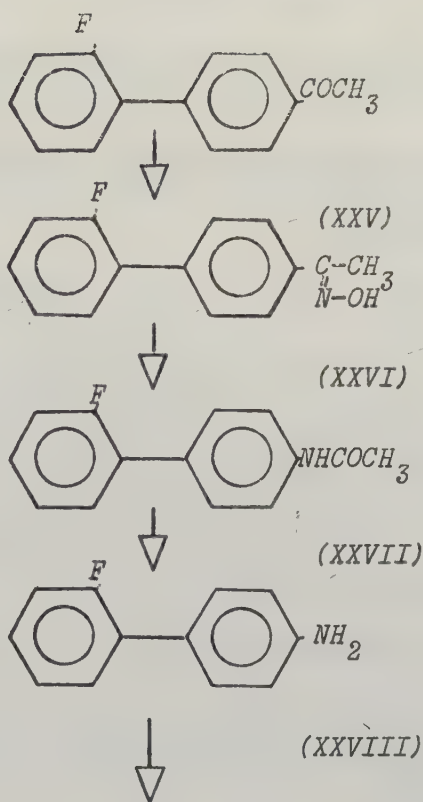
c) Ce nitrile (XXX) traité par l'iodure de méthylmagnésium suivant la méthode de Grignard conduit à l'acétylé correspondant (XXXI).

d) Une comparaison est réalisée entre les corps provenant des séries B et C

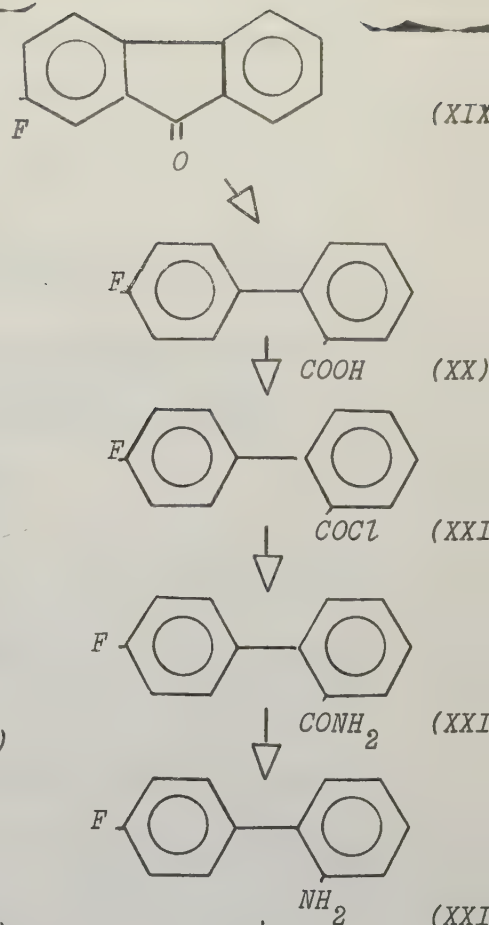
SERIE C.



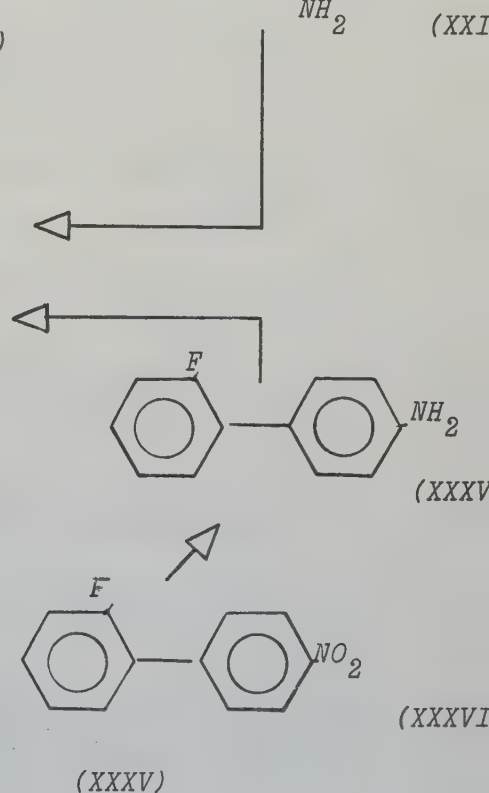
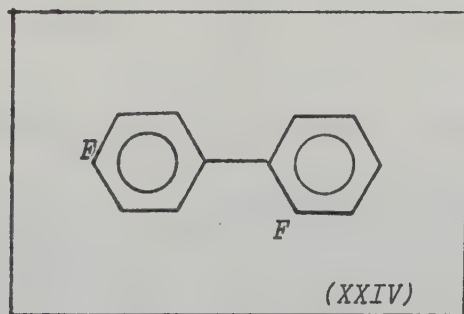
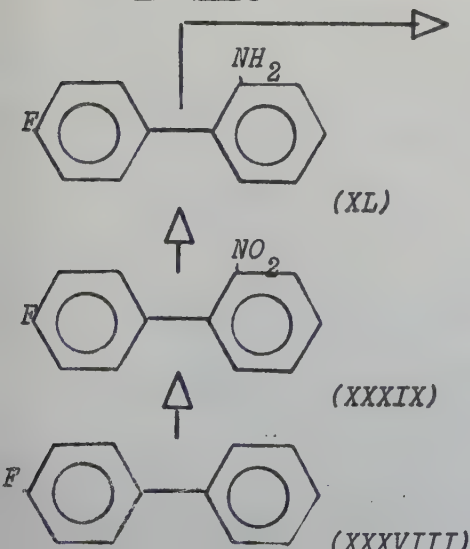
SERIE B.



SERIE A.



SERIE D.



Les acétyles (XXV et XXXI)

Les oximes (XXVI et XXXII)

Les acétamidos (XXVII et XXXIII)

Les difluoros (XXIV)

On conclut à l'identité spectrale et chimique le point de fusion mélangé ne subit aucun abaissement.

D) METHODE PARTANT DE LA NITRATION DIRECTE DU FLUORO -4 BIPHENYLE (XXXVIII)

(SERIE D) (TABLEAU XVI)

(Voir l'étude de cette nitration au chapitre I).

La séparation des deux isomères principaux permet d'isoler le fluoro -4 nitro -2' biphényle (XXXIX).

• Les propriétés de ce dérivé sont identiques aux résultats publiés dans la littérature par DEWAR et GRISDALE (3). Ces auteurs synthétisent de dérivé fluoré nitré par une synthèse indirecte :

Par action du bromo -2 nitrobenzène sur le fluoro -4 iodobenzène en présence de cuivre, Rdt = 57%.

La recristallisation dans l'éther de pétrole donne des paillettes jaunes.

La réduction en amine (XL) puis le traitement de cette amine suivant la réaction de SCHIEMANN permet d'obtenir le difluoro -4,2' biphényle recherché (XXIV).

E) METHODE PARTANT DE LA NITRATION DIRECTE DU FLUORO -2 BIPHENYLE (XXXV)

(SERIE E)

(Voir à ce sujet la nitration du fluoro -2 biphényle au chapitre II).

Le dérivé ainsi obtenu : le fluoro -2 nitro -4' biphényle (XXXVI) est réduit en amine (XXXVII) et traité suivant la méthode (D) ci-dessus, donne le difluoro -4,2' biphényle (XXIV).

P.S. Les points de fusion mélangés de ces cinq corps restent à 52°C.

Les spectres R.M.N. et les spectres infra-rouges sont identiques.

PARTIE EXPERIMENTALE.

Les points de fusion sont déterminés au banc chauffant de KOFER et au bloc MAQUENNE.

Les spectres d'absorption infra-rouges sont enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER 237.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés sur un appareil VARIAN A-60 avec pour référence interne le tétraméthylsilane.

Les chromatographies en couche mince ont été faites sur plaque de 20X20 d'épaisseur (0,5 à 1mm) en gel de silice H (Merck) avec pour révélateur l'iode.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au laboratoire des microanalyses du C.N.R.S. à qui il est adressé nos remerciements.

NITRO -2 FLUORENE (XI)

Dissoudre à chaud avec agitation 200 ml d'acide acétique avec 0,0144 mole (23,90g) de fluorène. Porter ensuite la température à 50°C et ajouter 32 ml (0,052 mole) de NO_2H ($d=1,52$) goutte à goutte pendant 2 heures au bain-marie, cette addition provoque une coloration jaune et une partie du produit cristallise.

Provoquer la redissolution de ce précipité en élevant lentement la température à 60-65°C, porter ensuite le mélange à 80°C, retirer le bain-marie après 15 minutes.

Essorer le mélange, constitué d'une pâte fine, laver le précipité abondamment à l'eau, puis au bicarbonate de sodium (en solution concentrée), puis de nouveau à l'eau. Après rinçage copieux à l'éther de pétrole, sécher le précipité.

Rdt : 80% F = 257°C (éthanol)

ANALYSE $\text{C}_{13} \text{H}_9 \text{N O}_2$

Calc%	C.73,93	H.4,26	N.6,63
-------	---------	--------	--------

Tr.	73,65	4,22	6,52
-----	-------	------	------

AMINO -2 FLUORENE (XII)

Dissoudre 30g de nitro -2 fluorène (0,14 mole) dans 1 litre d'éthanol à 78%.

Ce mélange est ensuite additionné d'une solution de 10g de chlorure de calcium dans 15 ml et 300g de zinc en poudre. Porter cette solution au reflux 2 heures avec agitation.

Filtrer la solution chaude sur Büchner, laver plusieurs fois le résidu à l'éthanol à 78% bouillant.

Verser le filtrat dans 2 litres d'eau, il apparaît par addition de glace au mélange un précipité blanc floconneux.

Recueillir ce précipité, le recristalliser au moyen d'éthanol chaud à 50%.

Placer le filtrat une nuit au réfrigérateur pour favoriser la précipitation.

Recueillir le précipité, le sécher.

Rdt = 75% F = 127°C Litt (I6) F = 128°C (éthanol)

FLUORO -2 FLUORENE (XIII)

Préparer le chlorhydrate de 1' amino -2 fluorène (XII) en agitant, porter 62 ml (0,75 mole) d'acide chlorhydrique concentré 62 ml d'eau et 35g (0,25 mole) d' amino -2 fluorène le mélange 5 minutes à 60°C, puis placer la suspension obtenue à 0°C et additionner goutte à goutte à une solution de 17,3g de nitrile de sodium dans 30 ml d'eau, sous agitation.

A ce stade verser dans ce mélange en une seule fois, une solution à 0°C de 40g de fluoborate de sodium dans 120 ml d'eau.

Maintenir la réaction à 5°C pendant 2 heures avec une agitation énergique.

Filtrer la masse pâteuse obtenue sur Büchner, laver successivement le précipité à l'acide fluoborique à 5%, au méthanol froid (50ml) avec 200 ml d'éther froid et pour terminer, avec 100 ml d'éther séché sur sodium.

Placer le précipité sous vide dans un dessiccateur contenant de la potasse.

Puis soumettre le fluoborate diazoïque à une pyrolyse sous vide en lui incorporant du sable de Fontainebleau. Alcaliniser la masse noire de pyrolyse sous vide, puis la soumettre à un entraînement à la vapeur d'eau, extraire le distillat au chloroforme pour obtenir par la méthode courante le fluoro -2 fluorène.

Rdt = 40% F = 99°C (Hexane)

ANALYSE C₁₃ H₉ F

Calc%	C.84,78	H.4,89	F.10,32
Tr.	85,30	4,93	10,33

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline).

2S 825 cm^{-1}

4S 760 cm^{-1}

FLUORO -2 FLUORENONE (X)

Agiter mécaniquement un mélange de 0,071 mole (13g) de fluoro -2 fluorène, 51g de bichromate de sodium dans 150 ml d'acide acétique.

Porter 1 heure à ébullition en agitant, laisser refroidir, un précipité jaune citron apparaît, l'essorer, le laver à l'eau, puis sécher.

Rdt = 60%

F = 117°C (éthanol)

ANALYSE $\text{C}_{13} \text{H}_7 \text{F O}$

Calc%	C.78,74	H.3,53	F.9,59
-------	---------	--------	--------

Tr.	79,02	3,50	9,85
-----	-------	------	------

Spectre IR (KBr).

CO 1715 cm^{-1}

NITRO -2 FLUORENONE (VIII)

Cette cétone est obtenue par oxydation du nitro -2 fluorène (XI).

Une solution de 150 ml d'acide acétique contenant 0,071 mole (15g) de nitro -2 fluorène et 51g de bichromate de sodium, est portée à ébullition douce pendant 1 heure.

Le milieu réactionnel est ensuite porté à une température de 10°C, par immersion dans un bain de glace, il se forme alors un précipité qui est recueilli, filtré, lavé, séché à 60°C dans une étuve.

Rdt = 75%

F = 220°C (éthanol)

ANALYSE $\text{C}_{13} \text{H}_7 \text{N O}_5$

Calc%	C.69,33
-------	---------

Tr.	69,10
-----	-------

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline).

CO 1715 cm^{-1} NO₂ 1520 - 1340 cm^{-1}

AMINO -2 FLUORENONE (IX)

Porter au reflux pendant 4 heures un mélange de 10g de nitro -2 fluorène, 32g de sulfure de sodium dans 200 ml d'eau distillée.

Par refroidissement des cristaux apparaissent, les filtrer, les placer dans une solution de 150 ml d'acide chlorhydrique à 1%, réchauffer doucement puis, additionner 30 ml d'acide chlorhydrique pur.

Filtrer le chlorhydrate résultant, l'introduire dans une solution d'ammoniaque, il apparaît des cristaux violets (7,9g) d'amino -2 fluorène.

Les recueillir, sécher et recristalliser.

F = 158°C (éthanol)

ANALYSE C₁₃ H₉ N O

Calc% C.80 H.4,61

Tr. 79,72 4,10

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

CO 1715 cm^{-1} NH₂ 3460 - 3260 cm^{-1}

FLUORO -2 FLUORENONE (X)

Placer un mélange de 0,1 mole (19,5g) d'amino -2 fluorène (IX) dans 42 ml d'acide fluoborique et 30 ml d'eau, maintenir 5 minutes à 50°C.

Porter ensuite la température à 0°C et diazoter à l'aide d'une solution à 0°C de 7g de nitrite de sodium dans 4 ml d'eau. Traiter la masse pâteuse obtenue de couleur ocre-rose de façon identique à la méthode utilisée pour la préparation du fluoro -2 fluorène (XIII).

Toutefois l'entraînement à la vapeur de cette cétone est très lente, et demande un entraînement de deux journées consécutives.

Extraire ensuite le distillat à froid au chloroforme, évaporer le solvant, distiller le résidu. Aiguilles cotoneuses jaune-citron.

$Eb_{20} = 187^{\circ}C$ $Rdt = 25-30\%$ $F = 117^{\circ}C$ (*éthanol*)

ANALYSE $C_{13} H_7 F O$

Calc% C.78,14 H.3,53 F.9,59

Tr. 78,80 3,66 9,70

Spectre IR (KBr)

CO 1715 cm^{-1} CH 3060 cm^{-1}

OXIME DE LA FLUORO -2 FLUORENONE

Mettre en présence 0,02 mole (3,96g) de la fluoro -2 fluorènone précédente et 0,055 mole (3,90g) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans un mélange de 10 ml de méthanol et 2 ml de pyridine. Porter au reflux 3 heures, évaporer le solvant, reprendre le résidu à l'eau, il apparaît alors des aiguilles blanches les recueillir, les sécher, puis les recristalliser.

$F = 202^{\circ}C$ (*éthanol*)

ANALYSE $C_{13} H_8 F N O$

Calc% C.73,23 H.3,75 N.6,57

Tr. 72,91 3,89 6,35

Spectre IR (KBr) CNOH 1640 cm^{-1}

FLUORO -2 PHENANTHRIDONE

Un mélange de 3g d'oxime de la fluoro -2 fluorènone précédente et de 60g d'acide polyphosphorique est chauffé en agitant à $180^{\circ}C$. Cette température est maintenue pendant 5 minutes, la solution est ensuite décomposée sur eau (300ml), le précipité est recueilli, lavé, séché.

$F = 220^{\circ}C$ (*éthanol*)

ANALYSE $C_{13} H_8 F N O$

Calc% C.73,23 H.3,75

Tr. 73,01 3,65

Spectre IR (KBr)

CO 1685 cm⁻¹ NH 3160 cm⁻¹

SEMICARBAZONE DE LA FLUORO -2 FLUORENONE.

F = (éthanol)

ANALYSE C₁₄ H₁₀ F N₃ O

Calc% C.65,88 H.3,93

Tr. 65,63 3,96

ACETYL -2 FLUORENE (XIV)

Dissoudre par agitation mécanique un mélange de 360 ml de sulfure de carbone et 80g de fluorène (0,48 mole), lorsque la dissolution est complète, ajouter en une seule fois au mélange, 128g de chlorure d'aluminium d'anhydre en poudre fine, couler ensuite goutte à goutte 49g d'anhydride acétique de façon à maintenir le sulfure de carbone à douce ébullition, le complexe d'addition devient compact.

Maintenir l'agitation de façon constante pendant 50 minutes.

Chauffer au bain-marie pendant 1 heure après l'addition totale d'anhydride acétique. La masse solide obtenue est recueillie puis très rapidement transférée dans 300 ml de sulfure de carbone. Filtrer à nouveau le mélange sur Büchner.

Laver le précipité au sulfure de carbone (100 ml) puis à l'éther de pétrole (50ml).

Le complexe granulé est décomposé en l'ajoutant par petites portions dans une solution de 80 ml d'eau et 30 ml d'acide chlorhydrique. L'acétyl -2 fluorène est ensuite recueilli lavé à l'eau, séché à 100°C dans une étuve (3 heures).

Le produit sec est ensuite recristallisé en le décolorant sur noir animal dans l'éthanol à chaud.

F = 124-26°C (éthanol) Paillettes blanches.

ANALYSE C₁₅ H₁₂ O

Calc% C.86,85 H.5,60

Tr. 86,70 5,65

OXIME DE L'ACETYL -2 FLUORENE (XV)

Procéder de manière identique à la méthode utilisée pour l'obtention de l'oxime de la fluoro -2 fluorènone en utilisant les quantités suivantes :

- 0,02 mole d'acétyl -2 fluorène (2,26g)

- 0,055 mole de chlorhydrate d'hydroxylamine (3,75g)

Le tout dans 10 ml d'éthanol et 3 ml de pyridine.

ANALYSE C₁₅ H₁₃ N O

Calc% C.80,71 H.5,82

Tr. 80,50 5,65

ACETAMIDO -2 FLUORENE (XVI)

Prendre 6g d'oxime précédente et les placer dans 50 ml d'éther sec, ajouter ensuite par petites portions, 10g de pentachlorure de phosphore finement pulvérisé.

Dissoudre l'oxime au maximum par agitation dans l'éther, évaporer le solvant sous vide, et décomposer le résidu par de la glace, recueillir le précipité incolore le laver abondamment à l'eau, puis au bicarbonate de sodium et de nouveau à l'eau.

F = 186°C (benzène-chloroforme 50/50) Litt. F = 191°C

ANALYSE C₁₅ H₁₃ N O

Calc% C.80,71 H.5,82

TR. 80,60 5,62

AMINO -2 FLUORENE (XVII)

Obtenu par hydrolyse de l'acétamide précédente (XVI) au moyen d'acide chlorhydrique à 5% en portant le mélange au reflux 8 heures.

L'alcalinisation de la solution conduit à l'amine libre qui est extraite à l'éther puis recristallisée après séchage.

Rdt = 40% F = 125°C (*ethanol*)

FLUORO -2 FLUORENE et FLUORO -2 FLUORENONE (XVIII) et (X)

Ces dérivés sont spectralement identiques à ceux préparés précédemment, ils sont synthétisés en employant les mêmes quantités que celles utilisées pour leur préparation par les deux voies précédemment décrites.

SERIE DE SYNTHESE. (A) (*Tableau XVI*)

ACIDE FLUORO -4 BIPHENYLECARBOXYLIQUE -2' (XX)

Porter au reflux 4 heures avec agitation la solution suivante :

10g de fluoro -2 fluorènone, 26g de potasse pulvérisée et 75 ml de toluène sec. Verser la solution froide sur eau, décantier la phase organique, acidifier la solution aqueuse qui contient le sel de potassium de l'acide.

Des cristaux blancs apparaissent qui correspondent à ceux de l'acide fluoro -4 biphenylecarboxylique -2' l'acide est filtré, séché.

Rdt = 80% F = 133°C (*hexane*)

ANALYSE C₁₃ H₉ F O₂

Calc%	C.72,22	H.4,16	F.8,71
-------	---------	--------	--------

Tr.	72,23	4,38	8,60
-----	-------	------	------

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*).

COOH	1690 cm ⁻¹	2S	840 cm ⁻¹	4S	760 cm ⁻¹
------	-----------------------	----	----------------------	----	----------------------

CHLORURE DE L'ACIDE FLUORO -4 BIPHENYLECARBOXYLIQUE -2' (XXI)

Dans un ballon protégé de l'humidité ambiante par une garde à chlorure de calcium et d'une trappe pour le dégagement d'acide chlorhydrique gazeux.

Dissoudre : 12g d'acide fluoro -4 biphénylcarboxylique -2' (XX), dans 25 ml de benzène séché sur sodium et introduire deux portions de 20g chacune de chlorure de thionyle fraîchement distillé sur quinoléine.

Placer ce mélange 2 heures au bain-marie, évaporer ensuite la solution résultante sous vide.

Ne pas effectuer la distillation du résidu car le chlorure par chauffage sous vide se recyclise en fluoro -2 fluorènone.

Ce chlorure se caractérise par son amide.

FLUORO -4 BIPHENYLECARBOXAMIDE -2' (XXII)

Le résidu d'évaporation précédent est repris par de l'ammoniaque au reflux pendant 15 minutes.

L'addition de tétrachlorure de carbone favorise la formation de l'amide par évaporation du solvant (CCl_4), puis addition de glace il apparaît des aiguilles cotonneuses crème, qui sont recueillies et séchées.

Rdt = 70% F = 169°C (éthanol)

ANALYSE C₁₃ H₁₀ F N O

Calc% C. 72,55 H. 4,65

Tr. 72,22 4,89

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline).

NH₂ 3360 cm⁻¹ 3150 cm⁻¹ CONH₂ 1700 cm⁻¹ 1650 cm⁻¹ 2S 830 cm⁻¹
4S 770 cm⁻¹

AMINO -2 FLUORO -4' BIPHENYLE (XXIII)

Cette amine s'obtient en traitant l'amide (XXII) par une solution d'hypobromite de sodium de la façon suivante.

Mettre en présence à 0°C une solution de 32g de soude dans 300 ml d'eau et ajouter goutte à goutte 0,10 mole de brome (8g) la couleur de cette solution doit être jaune citron. Ajouter alors l'amide dans 100 ml d'eau, puis porter 4 heures au bain-marie jusqu'à dissolution complète de l'amide finement broyée.

Le mélange obtenu est ensuite soumis à l'entraînement de la vapeur d'eau.

Les eaux d'entraînement qui contiennent l'amine sont extraites au benzène, les extraits benzéniques sont séchés sur sulfate, le solvant est évaporé, le résidu distillé.

Rdt = 40% Eb₁₂ = 165°C (*Liquide incolore d'odeur forte qui noircit au contact de la lumière.*)

ANALYSE C₁₂ H₁₀ F N

Calc%	C.77	H.5,34	(La discordance des résultats semble imputable à l'amine).
Tr.	76,05	5,44	

Spectre IR (*Produit liquide*)

NH₂ 3470-3370 cm⁻¹ CH aromatique 3040-3060 cm⁻¹ 2S 830 cm⁻¹ 4S 750 cm⁻¹

ACETAMIDO -2 FLUORO -4' BIPHENYLE.

-3,74g (0,02 mole) d'amino -2 fluoro -4' biphényle (XXIII) dans 7,5 ml de pyridine sont portés à une température de 12°C avec agitation.

Le mélange est additionné goutte à goutte durant une heure par 2,36g de chlorure d'acétyle. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur eau glacée avec de l'acide chlorhydrique concentré. L'agitation permet l'apparition d'un précipité qui est filtré, lavé abondamment à l'eau, séché.

Poudre cristalline incolore Rdt = 85% F = 158°C
(Benzène - chloroforme 50/50).

ANALYSE C₁₄ H₁₂ F N O

Calc%	C.73,36	H.5,24
Tr.	73,43	5,28

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

NH 3260 cm^{-1} NHCO 4S 760 cm^{-1}

I5I5 - I480 - I445 - I400 - I290 - I220 - II60 - IO90 - IOIO - 835 - 8I5 2S.

Ce spectre est identique à celui de l'acétamido -2 fluoro -4' biphényle provenant de la nitration directe du fluoro -4 biphényle qui est suivie de sa réduction en amino -2 fluoro -4' biphényle. Cette amine est ensuite traitée au chlorure d'acétyle dans la pyridine pour obtenir l'acétamide (*voir au chapitre I*).

DIFLUORO -2,4' BIPHENYLE (Tableau XVI).

Mettre en présence à 50°C (0,050 mole) (9g) de l' amino -2 fluoro -4' biphényle ou d' amino -4 fluoro -2' biphényle (XXIII) (XXVIII) (XXXIV) (XXXVII) (XL) avec 2I ml d'acide fluoborique dans I5 ml d'eau.

Procéder de la manière habituelle pour diazoter. Le fluoborate diazoïque est obtenu à l'aide d'une solution à 0°C de 4g de nitrite de sodium dans 7 ml d'eau. Le sel est placé dans un dessiccateur à vide réduit sur potasse avant sa pyrolyse sous vide.

(*Voir la préparation du fluoro -4 biphényle pour appliquer la même technique*).

$\text{Eb}_{I5} = 130^{\circ}\text{C}$ Rdt = 70% F = 53°C (hexane)

ANALYSE $\text{C}_{I2} \text{H}_8 \text{F}_2$

Calc%	C.75,78	H.4,2I	F.20,07
Tr.	75,62	4,23	20,I4

DIFLUORO -4,2' BIPHENYLE (*provenant de la série A*) (Tableau XVI)

Calc%	C.75,78	H.4,2I	F.20,07
Tr.	75,62	4,23	20,I4

DIFLUORO -2,4' BIPHENYLE (*provenant de la série E*) (Tableau XVI)

Calc%	C.75,78	H.4,2I	F.20,07
Tr.	75,78	4,05	20,02

Les autres difluoro -2,4' biphényle provenant des séries (B,C,D) (Tableau XVI) n'ont pas été envoyés aux microanalyses, les spectres IR étant superposables pic par pic avec les dérivés difluorés précédents.

Le point de fusion mélangé de ces 5 difluorobiphényles n'est pas abaissé et reste à 53°C.

La chromatographie en couche mince de leur mélange présente une seule tâche Kiesel H Merck (révélateur l'iode).

Des essais sont également faits du G F254 avec pour révélateur les UV.

Elution faite soit par le mélange benzène-chloroforme 50/50, soit par le cyclohexane ou l'éthanol.

Procéder suivant la technique qui consiste à laisser migrer sur 3 cm, puis reprendre la plaque la laisser sécher, puis la remettre de nouveau à la migration répéter plusieurs fois cette opération.

(Les spectres infra-rouges des cinq difluoro -2,4' biphényle synthétisés sont identiques).

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline).

en cm^{-1} = 1610 phényle 1580-1485-1400-1365-1300-1250-1235-1220-1210-1195-1160-1105-1090-1035-1005-1000-855-830 2S-805-4S 750 -

Spectre R.M.N. (CD Cl_3).

Les spectres des 3 difluoro biphényles provenant des séries (A-B-E) tableau XVI sont identiques et sont les seuls à faire l'objet d'un spectre R.M.N.

2H en ortho 3 et 5 7,25 ppm

Massif aromatique entre 7,30 et 7,80 ppm correspondant à 6 protons.

SERIE DE SYNTHESE (B) (Tableau XVI)

ACETYL -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (XXV)

(voir la synthèse de ce dérivé au chapitre II)

OXIME DE L'ACETYL -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (XXVI)

Procéder de la manière habituelle en mettant en présence:

0,02 mole (4,28g) du dérivé acétylé (XXV)

0,055 mole (3,90g) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans un mélange de 10 ml de méthanol et de 3 ml de pyridine.

F = 130°C (éthanol) Rdt = 75%

ANALYSE C₁₄ H₁₂ F N O

Calc% C.73,36 H.5,24

Tr. 73,02 5,10

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

C-N-OH 3280 cm⁻¹ 1660 cm⁻¹

ACETAMIDO -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (XXVII)

Procéder par la technique employée au chapitre I pour l'obtention du corps (XX) en employant les proportions suivantes :

23g d'oxime, 100 ml d'éther anhydre, 31,2g de pentachlorure de phosphore finement pulvérisé.

F = 149°C (benzène-chloroforme 50/50) Rdt = 85%

ANALYSE C₁₄ H₁₂ F N O

Calc% C.73,36 H.5,24

Tr. 73,40 5,42

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

CO 1665 cm⁻¹ NH 3280 cm⁻¹ 2S 810 cm⁻¹ 4S 750 cm⁻¹

AMINO -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (XXVIII)

Cette amine s'obtient par hydrolyse chlorhydrique du dérivé acétamidé précédent (XXVII) en plaçant au reflux 3 heures un mélange de :

0,065 mole (14,88g) d'acétamido -4 fluoro -2' biphényle dans un mélange de 60 ml d'éthanol à 95°C et 18 ml d'acide chlorhydrique concentré pur.

Evaporer sous vide l'éthanol, puis reprendre la solution aqueuse par de la soude à 20%, l'amine apparaît sous la forme d'un liquide surnageant jaune, l'extraire à l'éther, sécher les extraits étherés sur sulfate, évaporer le solvant, distiller le résidu.

Huile incolore (noircie à la lumière) Eb₂₅ = 197°C

Litt (20) Eb₂₅ = 199 -201°C

ANALYSE			
	C ₁₂	H ₁₀	F N
Calc%	C.77	H.5,34	
Tr.	76,40	5,25	

DIFLUORO -2,4' BIPHENYLE (XXIV)

Ce dérivé est synthétisé de façon similaire à celle décrite précédemment.

Le spectre infra-rouge de cette substance est identique au dérivé difluoré précédent (XXIV).

SERIE DE SYNTHÈSE (C) (Tableau XVI)

BROMO -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (XXIX)

Ce dérivé est obtenu par la méthode de synthèse décrite au chapitre II corps (XVI) par la technique I, il est caractérisé par oxydation.

FLUORO -2 BIPHENYLECARBONITRILE -4' (XXX)

Ce dérivé est également synthétisé au chapitre II, par la méthode (B) décrite au chapitre I pour le corps (XXVI).

ACÉTYL -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (XXXI)

Ce dérivé est obtenu à partir du nitrile (XXX) précédent par la technique décrite au chapitre I pour l'obtention de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle, par utilisation du magnésien.

OXIME DE L'ACETYL -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (XXXII)

Identique à la précédente obtenue dans la série (B)

ACETAMIDO -4 FLUORO -2 BIPHENYLE (XXXIII)

Préparation identique à celle décrite dans la série (B) précédente avec identité spectrale et mêmes constantes physiques.

AMINO -4 FLUORO -2' BIPHENYLE (XXXIV)

Procéder par hydrolyse chlorhydrique de manière identique à la technique utilisée pour l'obtention de l'amine (XXVIII) dans la série de synthèse (B)

DIFLUORO -2,4' BIPHENYLE (XXIV)

Ce corps est synthétisé par la technique décrite précédemment dans la série de synthèse (A) ou les spectres infra-rouges sont identiques à ceux des quatre autres difluoro -2,4' biphényles.

SERIE DE SYNTHÈSE (D) (Tableau XVI)

Le fluoro -2 nitro -4' biphényle (XXXVI) et l'amino -4 fluoro -2' biphényle (XXXVII) sont synthétisés et caractérisés au chapitre II (XLV) et (XLVII) et le difluoro -2,4' biphényle présente des caractéristiques identiques à celles des 4 autres difluorés biphényles (Spectre IR et constantes physiques).

SERIE DE SYNTHÈSE (E) (Tableau XVI)

Le fluoro -4 nitro -2' biphényle (XXXIX) et l'amino -2 fluoro -4' biphényle (XL) sont obtenus au chapitre I les corps (II) et (IV) l'amine s'obtient par réduction au fer du dérivé nitré correspondant.

DIFLUORO -2,4' BIPHENYLE (XXIV)

Obtenu par la même technique, les spectres étant identiques (les infra-rouges et les R.M.N.) les constantes physiques également.

OBTENTION DE L'ACETYL -2 FLUORO -4 BIPHENYLE.

FLUORO -4 BIPHENYLE CARBONITRILE -2'

Dissoudre 0,020 mole de fluoro -4 biphénylecarboxamide -2' (4,3g) dans 5 ml de chlorure de thionyle. Porter le mélange au reflux jusqu'à cessation de dégagement gazeux (2 heures). Traiter le mélange réactionnel à l'eau glacée en agitant pour provoquer la destruction totale du chlorure de thionyle.

Extraire la solution aqueuse à l'éther, laver les extraits organiques à l'eau puis à la soude à 20%, et de nouveau à l'eau, sécher ensuite sur sulfate de sodium l'évaporation du solvant conduit à un résidu qui est distillé.

Produit incolore $E_{b_{12}} = 173^{\circ}\text{C}$ $F = 72^{\circ}\text{C}$ (éthanol)

ANALYSE $\text{C}_{13} \text{H}_8 \text{F N}$

Calc% C: 79,18 H: 4,06 N: 7,10

Tr. 79,05 4,34 7,23

Spectre IR (KBr)

CN bande intense à 2220 cm^{-1} 2S 820 cm^{-1} 4S 760 cm^{-1}

Ce dérivé est obtenu par une autre voie de synthèse, par deshydratation de l'amide au moyen d'anhydride phosphorique, suivant la technique employée au chapitre I pour l'obtention du corps (XXVI) par la méthode (A)

Produit incolore $E_{b_{15}} = 177^{\circ}\text{C}$ $F = 73^{\circ}\text{C}$ (hexane)

ANALYSE $\text{C}_{13} \text{H}_8 \text{F N}$

Calc% C: 79,18 H: 4,06

Tr. 79,05 4,17

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline).

CN bande intense à 2220 cm^{-1} 2S 820 cm^{-1} 4S 760 cm^{-1}

ACETYL -2 FLUORO -4' BIPHENYLE

Procéder de façon identique à la technique utilisée pour l'obtention au chapitre I de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle par la méthode qui utilise le magnésien.

$\text{Eb}_{15} = 180^{\circ}\text{C}$ $\text{F} = 73^{\circ}\text{C}$ (*hexane*)

Produit incolore paillettes nacrées.

ANALYSE C₁₄ H₁₁ F O

Calc% C. 78,50 H. 5,14

Tr. 78,74 5,21

Spectre IR (*KBr*)

CH₃ 3060 cm^{-1} CO 1680 cm^{-1} 2S 830 cm^{-1}

Spectre R.M.N. (*CD Cl₃*)

COCH₃ 2,15 ppm

2H (3 et 5 en *ortho*) 7,1 ppm

Massif aromatique entre 7,2 et 7,8 ppm correspondant à 6 protons.

SEMICARBAZONE

$\text{F} = (\text{éthanol}) 247^{\circ}\text{C}$

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE III

- I. W.E. BACHMANN, R.A. HOFFMANN, *Organic Reactions Vol II*, 224
2. M.J.S. DEWAR, A.P. MARCHAND, *J. Amer. Chem. Soc.* 88, 3318, (1966)
3. M.J.S. DEWAR, P.J. GRIDALE, *J. Org. Chem.* 1759 (1963)
4. R. ADAMS, H.M. TEETER, *J. Amer. Chem. Soc.* 62, 2188, (1940)
5. R. WIESS, K. WOLDICH, *Mon.* 46, (1925)
6. F. MAYER, R. SCHIFFNER, *Ber.* 66, 1471 (1933)
7. I.R. SHERWOOD, W.F. SHORT, R. STANFIELD, *J. Chem. Soc.* 1832 (1932)
8. N. CHATERGEE, *J. Ind. Chem. Soc.* 12, 410-7 (1935)
9. W. BACKER, J.F.W. Mc OMIE, D.R. PRESTON, V. ROGERS, *J. Chem. Soc.*
414, (1960)
10. H.H. BOSSHARD, HCH ZOLLINGER, *Helv. Chim. Act.* 24, 1985, (1961)
11. J.S.M. DEWAR, V.P. KUBBA, *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 1757, (1961)
12. J.S.M. DEWAR, R. DIETZ, V.P. KUBBA, A.R. LEPLEY, *J. Amer. Chem.*
Soc. 83, 1754, (1961)
13. M.J.S. DEWAR, V.KUBBA, R. PETIT, *J. Chem. Soc.* 3073 (1958)
14. G.W. KENNER, MJT ROBINSON, C.M.B. TYLOR, B. WEBSTER, *J. Amer. Chem.*
Soc. 1760, (1962)
15. N. ISHIKAWA et M. HAYASHI, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* 15, 405
(1957) *C.A.* 13.379, 51 (1957)
16. E. BERGMANN, H. HOFFMANN, D. WINTER, *Ber.* 66b, 54, (1933)
17. RATEANU, *Thèse Université de Genève* 19, (1894)
18. L.G. DONARUMA et W.Z. HELDT, *Organic Reactions Vol XI*, I.
19. M. CHAIX, F. ROCHEFOUET, *Bull. Soc. Chim.* (5) 2, 273, (1935)
20. Th. VAN HOVE, *Bull. Scie. Acad. Roy Belg.* 5 et 8, 505 (1922).

CHAPITRE IV

LE FLUORO -3 BIPHENYLE.

=====

OBTENTION DU FLUORO -3 BIPHENYLE (*Tableau XVII*)

Afin d'obtenir un produit final exempt d'impuretés avec rendement optimum, on établi plusieurs protocoles de synthèses convergeantes qui offrent la possibilité de choisir la synthèse la meilleure.

Ainsi le méta-fluorobiphényle est obtenu à l'aide de 4 méthodes différentes.

I) La première méthode utilise pour produit de base la méta-fluoroaniline "Prolabo" à partir de laquelle il est facile, en présence d'anhydride acétique d'obtenir l'acétamide correspondant (II). Traité par le chlorure de nitrosyle il donne le dérivé nitrosylaminé (III), qui mis en présence de benzène déthiophène et d'acétate de sodium, conduit au fluoro -3 biphényle (IV).

II) La deuxième méthode utilise pour produit de base la méta-nitraniline (V) laquelle en présence d'anhydride acétique donne le méta-nitroacétamidobenzène.

Ce dérivé traité par des vapeurs nitreuses permet d'accéder au dérivé nitrosylaminé (VI) qui mis en contact de benzène déthiophène et d'acétate de sodium conduit au nitro -3 biphényle (VIII).

Ce dérivé nitré est ensuite réduit par le chlorure stanneux pour obtenir l'amino -3 biphényle (XIX) dont les constantes physiques sont identiques à celles de la littérature (3-4).

III) Cette méthode utilise toujours à partir de la métanitraniline le sel diazoïque de cette amine, qui en présence de soude et de benzène déthiophène, permet l'accès au nitro -3 biphényle. Réaction de GOMBERG.

La réduction au chlorure stanneux, de ce dérivé nitré (VIII) donne l'amino -3 biphényle (IX), qui est traité d'une façon identique à la méthode précédente (*SCHIEMANN*) pour accéder au fluoro -3 biphényle.

IV) La dernière méthode utilise pour base l'acétamido -4 biphényle (X).

Cet acétamido (X) est ensuite nitré et donne l'acétamido -4 nitro -3 biphényle (XI). L'hydrolyse alcaline de ce dérivé (XI) permet d'accéder à l'amino -4 nitro -3 biphényle (XII). Le traitement du chlorhydrate de cette amine nitrée (XII) à l'aide de l'acide hypophosphoreux provoque une désamination qui donne du nitro -3 biphényle (XIII).

Ce dérivé nitré est traité d'une façon identique à celle des deux méthodes précédentes et conduit à la formation du fluoro -3 biphényle (IV).

Cette synthèse présente un rendement global de 30%.

La comparaison des spectres infra-rouges de ces quatre méta-fluorobiphényles (IV) permet de conclure à leur identité.

ACYLATION DU FLUORO -3 BIPHENYLE (*Tableau XVIII*).

La littérature (I) note, lors de l'acétylation directe du fluoro -3 biphényle la présence d'un seul isomère identifié à l'acétyl -4 fluoro -3' biphényle.

Or au laboratoire, en utilisant la technique décrite par BYRON, GRAY et WILSON (I). Deux isomères sont isolés, qui sont tous les deux fluorés et acétylés comme confirment les microanalyses.

Pour identifier la structure de ces deux isomères, on procède de la façon suivante :

A) Le produit d'acylation directe comprenant les deux isomères non séparés est soumis à l'oxydation de l'hypobromite de sodium (COULSON).

L'acide obtenu ne donne pas de cyclodeshydratation malgré l'usage de divers cyclisants tels que l'acide sulfurique ou l'acide polyphosphorique, ce qui au premier abord permet d'écarter comme non réactives les positions 2-2'-6-6' en ortho de la liaison médiane.

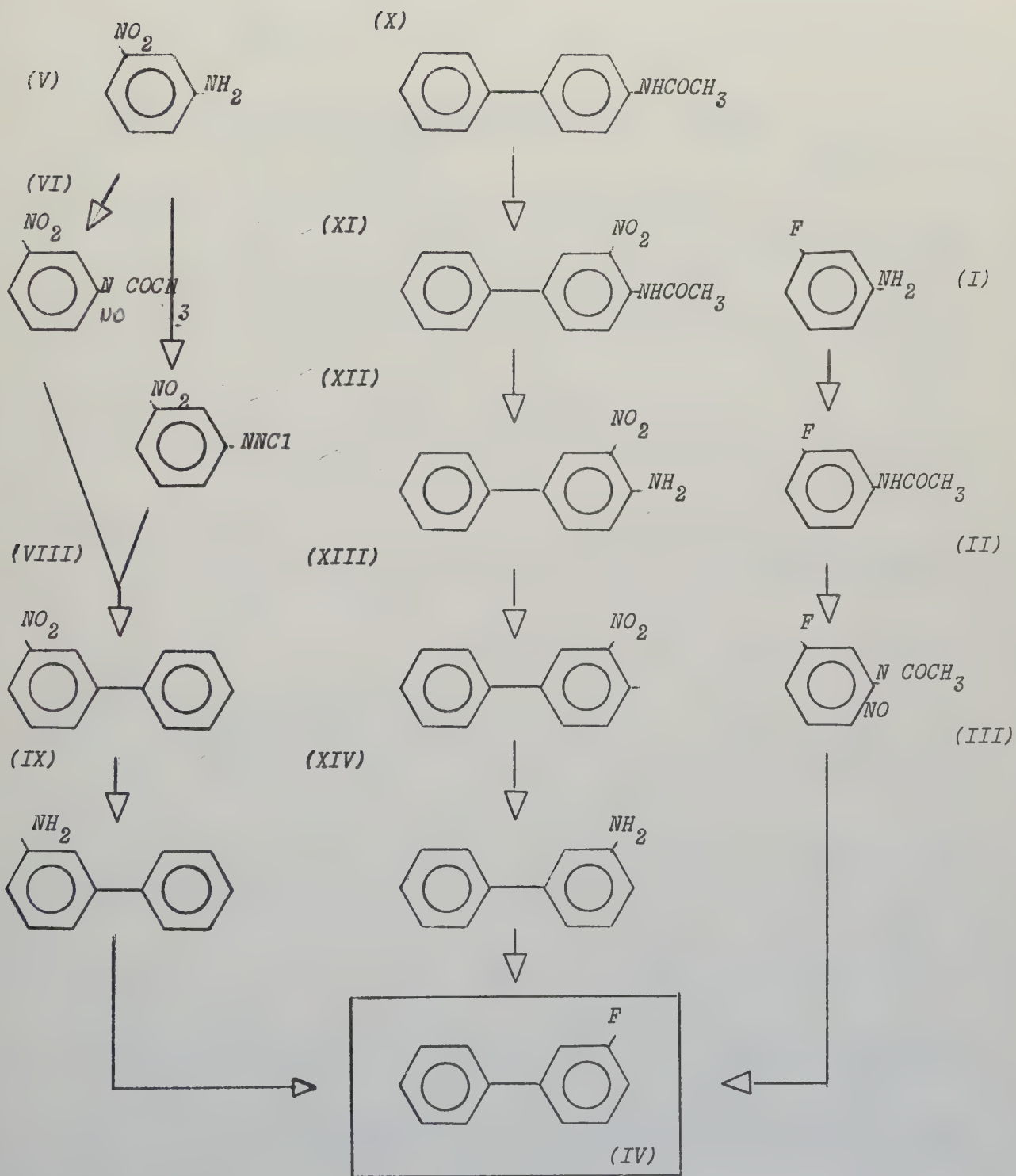
Le pouvoir orientateur en para du fluor ne semble pas avoir d'action, il semble que cette réaction est annihilée comme dans le cas du para et de l'ortho-fluoro biphényle, la cause étant la taille du complexe intermédiaire qui ne peut se former vu l'empêchement stérique existant dans ces positions ortho.

B) La tentative de cyclisation précédente étant un échec, les centres réactifs du fluoro -3 biphényle les plus probables se trouvent en 4-4' et seraient :

L'acétyl -4' fluoro -3 biphényle

L'acétyl -4 fluoro -3 biphényle

TABLEAU XVII



Ces deux cétones sont synthétisées de façon indirecte pour comparer leur structure à celle des deux isomères provenant de l'acétylation directe et isolés sur plaque préparative en C.C.M.

1 - SYNTHESE INDIRECTE DE L'ACÉTYL -4' FLUORO -3 BIPHENYLE.

Le nitro -3 biphényle est acétylé selon la méthode employée par BERLINER et BLOMMERS (2) et donne l'acétyl -4' nitro -3 biphényle (XV).

La réduction de ce dérivé nitré (XV) en acétyl -4' amino -3 biphényle (XVI) est réalisée par action du zinc en milieu hydro-alcoolique en présence de chlorure de calcium.

Cette amine (XVI) est traitée par la réaction de SCHIEMANN pour obtenir l'acétyl -4' fluoro -3 biphényle (XVII) Rdt = 30% (*Les rendements se trouvent abaissés par la présence du groupement cétonique*).

Ce corps (XVII) est isolé après élution sur colonne d'alumine neutre au moyen du mélange benzène-hexane 50/50. La pureté de cette cétone fluorée (XVII) est contrôlée sur plaque en C.C.M. et révèle la présence d'une seule substance (*révélateur l'iode-*).

Le spectre IR de ce corps est identique à celui de l'isomère qui se présente en plus forte quantité obtenu par séparation préparative sur plaque du mélange brut d'acétylation directe du fluoro -3 biphényle.

C'est la preuve que l'un des deux isomères séparé est l'acétyl -4' fluoro -3 biphényle (XVII).

II) La deuxième position probable est conditionnée à la fois par le pouvoir orientateur en para du biphényle et celui non négligeable du fluor en ortho et serait placée en -5. En conséquence le deuxième isomère est supposé être l'acétyl -4 fluoro -3 biphényle (XXII) qui est atteint par synthèse indirecte de la façon suivante :

a) Nitration de l'acétamido -4 biphényle (X) dans le but d'obtenir l'acétamido -4 nitro -3 biphényle (XI) (6).

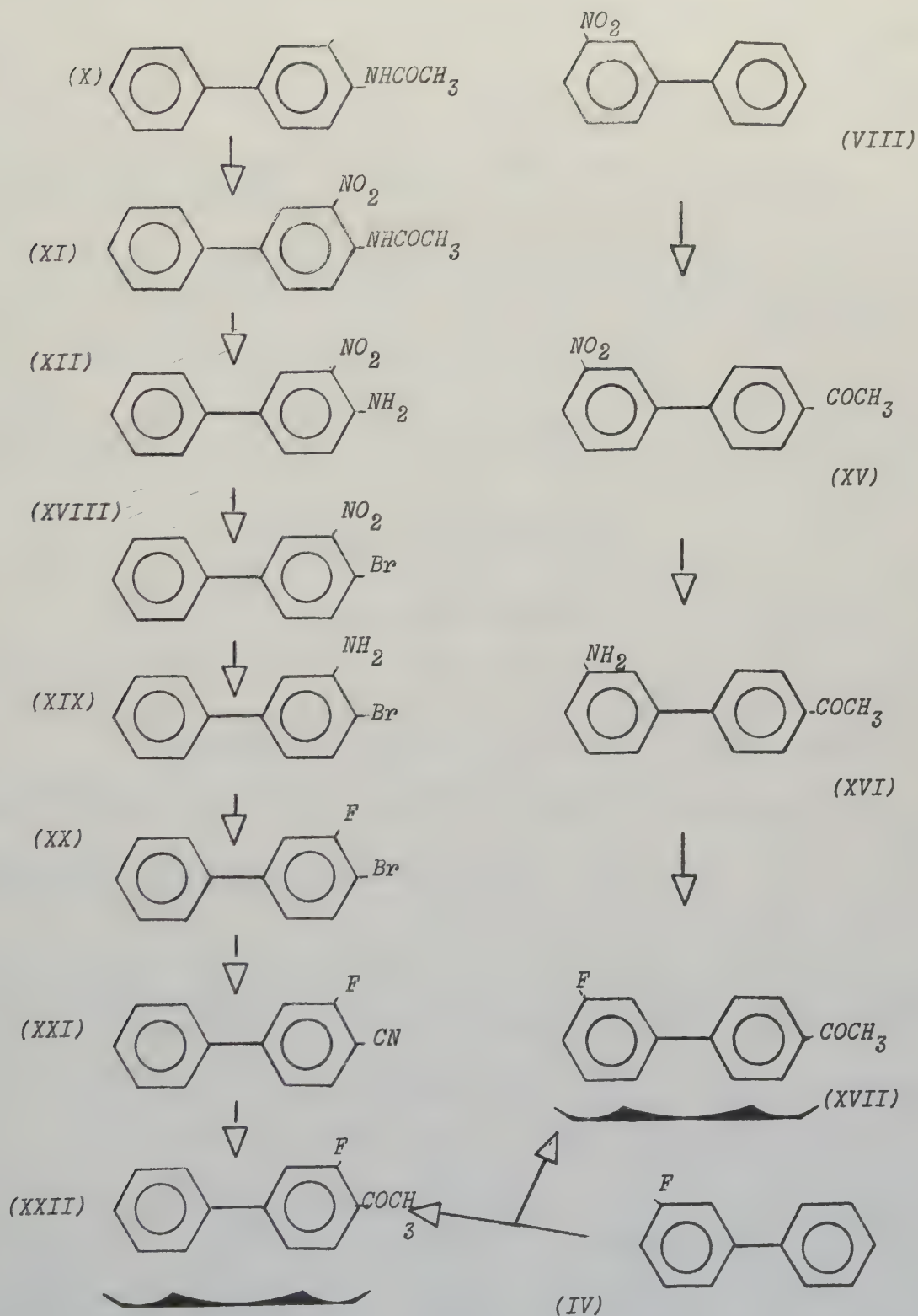
b) L'hydrolyse alcaline de cet acétamido (XI) donne l'amino -4 nitro -3 biphényle (XII).

c) Cette amine (XII) traitée par la réaction nucléophile de Sandemeyer permet d'obtenir le bromo -4 nitro -3 biphényle (XVIII).

d) La réduction soit avec l'acide chlorhydrique en présence de chlorure stanneux soit avec de l'alcool absolu en présence de ce même chlorure conduit à l'amino -3 bromo -4 biphényle (XIX).

e) Traitée par la réaction de Schiemann cette amine bromée (XIX) donne le bromo -4 fluoro -3 biphényle (XX).

TABLEAU XVIII



f) Ce dérivé mis en présence au reflux dans la pyridine de cyanure cuivreux donne le bromo -4 fluoro -3 biphényle (XX).

g) Le traitement du nitrile (XX) par l'iodure de méthylmagnésium selon la technique ordinaire, permet d'accéder à l'acétyl -4 fluoro -3 biphényle (XXII).

h) Cet isomère présente un spectre infra-rouge identique à celui du corps isolé sur plaque préparative et qui aurait la constitution de l'acétyl -4 fluoro -3 biphényle (XXII).

La benzylation directe du fluoro -3 biphényle permet d'isoler également deux isomères (*identifiés par chromatographie en couche mince*).

Toutefois l'investigation n'a pas été poussée plus avant.

L'acétylation directe du fluoro -3 biphényle par utilisation d'un excès de réactifs provoque la formation d'un dérivé diacétylé, sans doute en 4-4'.

SYNTHESE DU FLUORO -3 BIPHENYLE.

METHODE DE SYNTHESE I.

A une solution bien agitée de 0,05 mole (7g) d'acétamido -I fluoro -3 benzène dans un mélange de 150 ml d'acide acétique et de 75 ml d'anhydride acétique contenant 12g d'acétate de sodium anhydre fraîchement fondu et broyé, et 1g d'anhydride phosphorique.

Porter le mélange à 8°C, ajouter goutte à goutte une solution de 8g de chlorure de nitrosyle dans 10 ml d'anhydride acétique sec.

Laisser le mélange 1 heure en contact, puis décomposer sur glace la solution réactionnelle, l'extraire au benzène déthiophéné.

Les extraits benzéniques sont agités et additionnés de 300 ml de benzène déthiophéné. Agiter 2 heures durant à température ambiante en ajoutant 12g d'acétate de sodium fraîchement fondu.

Filtrer ensuite la solution obtenue, évaporer le benzène, distiller le résidu après contrôle du PH (*neutre*).

Rdt = 42% Eb₃₃ = 145°C F = 30°C (*hexane*) Litt F = 27°C.

ANALYSE C₁₂ H₉ F

Calc%	C.83,72	H.5,23	F.II,04
Tr.	83,94	5,28	II,00

Spectre IR (*Produit liquide*)

CH 3060 cm^{-1} 3S 780-690 cm^{-1} IS 875 cm^{-1} 5S 756 cm^{-1}

METHODE DE SYNTHESE II

ACETAMIDO -4 BIPHENYLE (X)

Préparer ce corps en mettant en suspension 200g d'amino -4 biphényle dans 200 ml de benzène sec et en ajoutant par petites portions, en refroidissant la paroi extérieure du ballon réactionnel à l'aide d'un courant d'eau froide.

Après 15 minutes le dérivé acétamidé précipite, le recueillir, le laver abondamment à l'eau, puis le sécher.

Rdt : Quantitatif F = 149°C (*benzène-chloroforme 50/50*)

ANALYSE $\text{C}_{14} \text{H}_{13} \text{N O}$

Calc% C.79,62

Tr. 79,34

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*).

NH 3270 cm^{-1} NH CO R 1660 cm^{-1}

ACETAMIDO -4 NITRO -3 BIPHENYLE (XI)

Dissoudre par chauffage au bain-marie 180g d'acétamido -4 biphényle dans 180g d'acide acétique. Agiter le milieu réactionnel à 70°C pendant 1 heure, verser le mélange dans deux fois son volume de glace. Un précipité apparaît qui est recueilli. Poudre cristalline jaune.

F = 132°C (*éthanol*) Rdt = 200g

ANALYSE $\text{C}_{14} \text{H}_{12} \text{N O}_3$

Calc% C.65,62 H.4,68 N.10,93

Tr. 65,10 4,16 10,60

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*).

HN 3280 cm^{-1} NHCO 1670 cm^{-1} NO2 1550-1315 cm^{-1}

AMINO -4 NITRO -3 BIPHENYLE (XII)

Mettre en présence 200g d' amino -4 nitro -3 biphényle dans 1 litre d'éthanol bouillant avec 100g de potasse et 120 ml d'eau.

Recueillir après 10 minutes sur Büchner le précipité rouge foncé qui est apparu, le laver à l'eau, sécher (*utiliser plusieurs lavages avec une solution hydro-méthanolique à 30%*).

F = 167-169°C (*éthanol à 40%*) Rdt = 56%

ANALYSE C₁₂ H₁₀ N₂ O₂

Calc% C. 67,28 H. 4,67 N. 13,08

Tr. 67,10 4,75 12,65

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

NH2 3470-3280 cm^{-1} NO2 1500-1320 cm^{-1}

NITRO -3 BIPHENYLE (XIII)

Dissoudre en agitant 0,08 mole (17,1g) d' amino -4 nitro -3 biphényle (XII) dans 65 ml d'éthanol absolu fraîchement préparé et 11,6g d'acide sulfurique concentré en maintenant la température en dessous de 10°C, 2g de cuivre en poudre, laver et sécher à l'éther. Laisser revenir la température à 40-45°C, veiller à calmer le dégagement d'azote, ce dégagement étant stabilisé.

Porter au reflux la solution pendant 2 heures, filtrer puis laver le précipité dans une solution d'éthanol chaud. Evaporer sous vide l'éthanol du filtrat, puis la solution étant froide, épuiser à l'éther la couche aqueuse.

Le dérivé nitré se solubilise dans la couche organique, la laver à l'eau, puis à la soude à 20%, de nouveau à l'eau. Sécher sur sulfate, évaporer le solvant, distiller le résidu.

Eb₂ = 190-200°C F = 61°C (*éthanol*) Rdt = 32%

ANALYSE C₁₂ H₉ N O₂

Calc% C. 72,36 H. 4,52 N. 7,03

Tr. 72,23 4,28 6,80

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

NO2 1535-1350 cm⁻¹ IS 870 cm⁻¹ 5S 730 cm⁻¹ 3S 760 cm⁻¹

AMINO -3 BIPHENYLE (XIV)

Porter au reflux sous agitation pendant 4 heures 120g de chlorure stanneux, 120 ml d'acide chlorhydrique. Additionner à ce mélange par petites portions 20g du nitro -3 biphényle dissous à chaud dans 200 ml d'éthanol.

En refroidissant, il apparaît un précipité blanc abondant qui se fige, recueillir ce précipité, le laver légèrement à l'eau glacée, puis ajouter le solide à une solution de soude à 30%. Il apparaît alors une huile surnageante jaune, l'extraire à l'éther, sécher les extraits organiques sur sulfate, évaporer le solvant et distiller.

Eb_{I5} = 195°C F = 30°C (*éthanol à froid*) Rdt = 75%

ANALYSE C₁₂ H₁₁ N

Calc% C.85,80 H.6,50 N.8,28

Tr. 84,80 6,10 7,70

Spectre IR (*Produit liquide*)

NH₂ 3440-3360 cm⁻¹

FLUORO -3 BIPHENYLE (IV)

Employer une technique identique à celle utilisée pour l'obtention des fluoro -2 et -4 biphényles.

Rdt = 74% Eb_{I2} = 112°C F = 29°C (*hexane à froid*)

ANALYSE C₁₂ H₉ F

Calc% C.83,72 H.5,23 F.11,04

Tr. 83,76 5,29 10,75

Spectre IR (*Produit liquide*).

CH 3060 cm^{-1} 3S 680-690 cm^{-1} IS 875 cm^{-1} 5S 756 cm^{-1}

ACETYLATION DU FLUORO -3 BIPHENYLE.

Procéder d'une façon similaire à la technique utilisée au chapitre I pour l'obtention de l'acétyl -4 fluoro -4' biphényle.

$\text{Eb}_{\text{I7}} = 197^{\circ}\text{C}$ F = 85°C (éthanol) Litt (I) F = 90°C

ANALYSE C_{14} H_{11} F O

Calc% C.78,50 H.5,14 F.8,87

Tr. 78,30 5,10 8,78

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

Le produit présente des bandes d'absorptions nombreuses dans la région comprise entre 900 et 650 cm^{-1} ce qui peut prouver la présence d'isomères.

La C.C.M. laisse apparaître 2 taches rapprochées (révélateur. l'iode, éluant - benzène - cyclohexane 50/50).

Ces taches sont séparées en procédant par éluations successives sur 4 cm de migration, séchage puis remise en migration (l'opération est répétée 4 à 5 fois).

Les deux produits ont pu être isolés et sont en quantités inégales la partie inférieure étant majoritaire 85 à 90% et la partie supérieure étant minoritaire 6 à 10%.

ANALYSE (partie haute) C_{14} H_{11} F O

Calc% C.78,50 H.5,14

Tr. 78,51 5,24

Spectre IR (Partie haute KBr)

CO 1680 cm^{-1} IS 870 cm^{-1} 5S 760 cm^{-1} 2S 845 cm^{-1}

ANALYSE (partie basse) C_{14} H_{11} F O

Calc% C.78,50 H.5,14

Tr. 78,10 — 5,08

Spectre IR (*Partie basse KBr*)

CO 1680 cm⁻¹ 2S 830 cm⁻¹ 3S 845-790 cm⁻¹

ACETYL -4 NITRO -3' BIPHENYLE (XV)

Dans l'appareillage courant pour les réactions de FRIEDEL, introduire 20g de nitro -3 biphényle, 15g de chlorure d'acétyl fraîchement distillé, placer le tout dans 30 ml de sulfure de carbone.

La solution obtenue est versée goutte à goutte dans le mélange réactionnel à 0°C qui contient 25g de chlorure d'aluminium anhydre fraîchement broyé dans 40 ml de sulfure de carbone préalablement séché sur chlorure de calcium anhydre, après 20 minutes le mélange réactionnel est porté au reflux 20 heures avec agitation douce. Laisser refroidir, évaporer le mélange sulfocarboné, reprendre le résidu avec 200g de glace pilée, extraire à l'éther, les phases étherées d'extraction sont rassemblées, lavées à l'eau plusieurs fois, puis à la soude à 20%, de nouveau à l'eau, puis sécher sur sulfate, évaporer le solvant.

Le résidu cristallise après passage sur noir animal dans l'éthanol.

F = 110°C Rdt = 35 %

ANALYSE C₁₄ H₁₁ N O₃

Calc% C.69,70 H.4,56

Tr. 70,71 4,36

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*)

CO 1680 cm⁻¹

ACETYL -4 AMINO -3' BIPHENYLE (XVI)

Cette amine est obtenue par réduction de l'acétyl -4' nitro -3 biphényle (XV) au moyen de chlorure stanneux en opérant de la façon suivante :

Préparer une solution de 120g de chlorure stanneux dans 120 ml d'acide chlorhydrique pur, mélanger le tout et porter au reflux à 70°C.

Ajouter alors en petites portions pendant 2 heures une solution de 20g d'acétyl -4' nitro -3 biphényle dans 170 ml d'éthanol. Abandonner au reflux 4 heures cette réaction. L'éthanol est évaporé sous vide et le résidu incolore cristallise. Essorer sur Büchner le chloros-tannate et l'ajouter par petites portions dans une solution sodique à 40%, il apparaît alors une huile jaune surnageante qui est extraite à l'éther, Sécher les extraits éthérés, évaporer le solvant, le résidu cristallise il est repris par l'éthanol à chaud sur noir animal.

F = 153°C (éthanol) Rdt = 34%

ANALYSE $C_{14} H_{13} N O$

Calc%	C.69,70	N.5,80	<i>(Les résultats discordants sont imputables à l'amine).</i>
Tr.	71,20	5,10	

BROMO -4 NITRO -3 BIPHENYLE (XVIII)

Traiter l' amino -4 nitro -3 biphényle 0,1 mole (20,4g) par 32 ml d'acide bromhydrique au bain-marie.

La solution résultante est portée à 0°C, ajouter alors goutte à goutte 8g de nitrite de sodium dissous dans 12 ml d'eau.

Maintenir avec une agitation vigoureuse et après 3 heures verser la solution du diazoïque dans un mélange bouillant de 6g de bromure cuivreux et 6 ml d'acide bromhydrique à 40% avec 0,5g de poudre de cuivre.

Porter le mélange à ébullition jusqu'à cessation de tout dégagement gazeux.

Extraire la solution froide à l'éther, laver avec de l'acide bromhydrique dilué, neutraliser au bicarbonate de soude, sécher sur sulfate de sodium, évaporer le solvant, distiller le résidu sous vide.

Eb₂ = 205°C F = 164°C Rdt = 20%

ANALYSE $C_{12} H_8 Br N O_2$

Calc%	C.51,79	H.2,90	Br.28,77
Tr.	52,10	3,20	28,42

AMINO -3 BROMO -4 BIPHENYLE (XIX)

Dissoudre le bromo-4 nitro -3 biphenyle précédent (10g) dans 100 ml d'éthanol bouillant et le traiter par le mélange réducteur suivant :

3g d'étain, 60g de chlorure stanneux, 60 ml d'acide chlorhydrique concentré. Ajouter la solution du dérivé nitré halogéné en 10 minutes par petites portions, puis abandonner le mélange sous agitation 8 heures au bain-marie.

Evaporer l'éthanol, refroidir le mélange, filtrer le précipité de chlorostannate, le laver à l'eau, reprendre le précipité par de la soude à 20%.

Extraire la solution aqueuse alcaline à l'éther, sécher, évaporer le solvant, distiller le résidu.

F = 90°C (Ethanol)

ANALYSE $C_{12} H_{10} Br N$

Calc% C.58,06 H.4,06

Tr. 57,88 3,99

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

NH² 3470-3340 cm⁻¹ 5S 760 cm⁻¹

BROMO -4 FLUORO -3 BIPHENYLE (XX)

Obtenu par traitement de l'amine précédente (XIX) par l'acide fluoborique de façon à obtenir le fluoborate correspondant qui diazoté de la manière habituelle permet de recueillir le sel diazoïque solide qui est décomposé (Schiemann) en utilisant des quantités identiques à celles qui sont prises au chapitre I pour la préparation du fluoro -4 biphenyle.

Donc recueillir le sel diazoïque sec, le décomposer par pyrolyse sous vide.

Extraire le résidu par entraînement à la vapeur d'eau, un liquide odorant, incolore, apparaît dans les eaux d'entraînement.

Extraire au chloroforme, sécher les extraits organiques sur sulfate, évaporer le solvant, distiller le résidu.

Eb₁₅ = 150°C F = 55°C (hexane) Rdt = 15%

ANALYSE $C_{12} H_8 F Br$

Calc% C.57,35 H.3,18 Br.31,87

Tr. 57,39 3,23 31,85

Spectre IR (KBr)

IS 870 cm^{-1} 2S 820 cm^{-1} 5S 760 cm^{-1}

FLUORO -3 BIPHENYLECARBONITRILE -4 (XXI)

Procéder de la manière habituelle (*voir chapitre I*) pour l'obtention du fluoro -4 biphenylecarbonitrile -4' par la méthode B.

Partir de 0,016 mole soit 4,16g de bromo -4 fluoro -3 biphenyle précédent et de 3,4g (0,019 mole) de cyanure cuivreux.

La petite quantité du produit obtenu ne permet pas de noter d'une façon correcte le point d'ébullition.

Rdt = 24% F = 80°C (éthanol à froid)

ANALYSE $C_{13} H_8 F N$

Calc% C.79,18

Tr. 78,70

Spectre IR (En suspension dans l'huile de vaseline)

CN 2220 cm^{-1} IS 875 cm^{-1} 2S 835 cm^{-1} 760 cm^{-1} 5S 760 cm^{-1}

ACETYL -4 FLUORO -3 BIPHENYLE (XXII)

Dans un appareil équipé pour la réaction de Grignard (sous azote) introduire 0,03 atome-gramme de magnésium (0,75g) dans 10 ml d'éther sec.

Additionner à ce mélange de façon progressive 426 mg (0,03 mole) d'iodure de méthyl dans 10 ml d'éther sec. Quand tout le magnésium a réagit, ajouter 20 ml de benzène sec, puis évaporer du mélange résultant 10 ml de solvant par distillation.

Le mélange réactionnel est ensuite remis au reflux, en lui adjoignant 0,015 mole (2,95g) de fluoro -3 biphenyle carbonitrile -4 .

Porter la solution à 0°C et ajouter goutte à goutte 15 ml d'acide chlorhydrique 6N, porter au reflux 24 heures.

Recueillir la couche organique, et épuiser la couche aqueuse à l'éther, neutraliser et sécher les extraits sur sulfate. Après évaporation du solvant distiller le résidu.

$Eb_{I_2} = 199^{\circ}C$ $F = 106^{\circ}C$ (éthanol)

ANALYSE C_{I_4} H_{II} F O

Calc% C.78,50 H.5,14 F.8,87

Tr. 78,51 5,24 8,70

Spectre IR (*En suspension dans l'huile de vaseline*).

CO 1680 cm^{-I} IS 870 cm^{-I} 2S 840 cm^{-I} 5S 760 cm^{-I}

BIBLIOGRAPHIE DU CHAPITRE.IV.

- I. D.J. BYRON, G.W. GRAY, R.C. WILSON, *J. Chem. Soc.* 66, 840, (1966)
2. E. BLOMMERS, E.A. BLOMMERS, *J. Amer. Chem. Soc.* 73, 2479, (1951)
3. G. EMILIO, *Thèse de Genève*, 50, 7, (1902)
4. C. FINZI, M. MANGINI, *Gazz. Chim. Ital.* 62, 677 (1932)
5. W.E. BACHMANN, R.A. HOFFMANN, *Organic Reactions Vol II*, 224.
6. N. CAMPBELL, W. ANDERSON, J. GILMORE, *J. Chem. Soc.* 449 (1940)
7. F.H. CASE, *J. Amer. Chem. Soc.* 58, 1250, (1938).

Académie de Paris
UNIVERSITE de PARIS VI
11, Quai Saint Bernard - Paris 5
SERVICE DE LA SCOLARITE
Bureau des Enseignements du 3e Cycle
N° 325.25.25 et 325.12.21

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : D'UNIVERSITE
THESE DE : /

NOM : GIRARD
Prénoms : PHILIPPE
né le 2 Octobre 1938 à PARIS XVIème Dep^t : SEINE

1ère THESE : " L'ORIENTATION DES REACTIONS ELECTROPHILES
SUR LES MONO-FLUOROBIPHENYLES. "

2e THESE (Propositions faites par l'Université) : " PREPARATION DES DERIVES
FLUORES. "



Vu et Approuvé
PARIS, le 5 MAI 1971.
Le Président
de l'Université de PARIS VI

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "A. J." or similar, written over the printed name of the President.

